UNTERSUCHUNGEN ZUR BENETZUNG UND LÖSUNGSGESCHWINDIGKEIT VON ARZNEISTOFFPARTIKELN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Andreas Ohm
aus Köln

Düsseldorf 1984

Untersuchungen zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andreas Ohm

aus Köln

Düsseldorf 1984

1. Berichterstatter: Professor Dr. B.C. Lippold

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Baumgarten

Tag der mündlichen Prüfung: 10.2.1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf durchgeführt.

Herrn Professor Dr. B.C. Lippold, unter dessen Anleitung diese Arbeit entstand, danke ich herzlich für die ausführlichen und fruchtbaren Diskussionen sowie die jederzeit gewährte umfangreiche Unterstützung meiner Untersuchungen.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Professor Dr. E. Baumgarten (Institut für Physikalische Chemie der Universität Düsseldorf) für die intensive Förderung der Arbeit, insbesondere bei der mathematischen Auswertung der untersuchten Auflösungsprozesse.

Bei allen Mitarbeitern des Instituts für Pharmazeutische Technologie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A)	EINFÜHRUNG	1
B)	UNTERSUCHUNGEN ZUR BENETZBARKEIT VON ARZNEISTOFFEN	4
1.	Methoden zur Bestimmung von Benetzungseigenschaften	4
1.1.	Direkte Bestimmung des Randwinkels	4
1.2.	Indirekte Methoden	6
1.2.1.	h - ε - Methode	7
1.2.2.	Kapillarsteigmethoden	7
1.3.	Bestimmung der Benetzungseigenschaften ohne Ermittlung des Randwinkels	8
2.	Angewandte Techniken	9
3.	Eingesetzte Arzneistoffe	9
4.	Bestimmung der Benetzungseigenschaften	11
4.1.	Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit Hilfe der Absinkmethode	11
4.1.1.	Ergebnisse	13
4.1.2.	Schlußfolgerungen	19
4.2.	Bestimmung der Benetzungseigenschaften mit der Sessile Drop - Technik	19
4.2.1.	Herstellung der Pulverpreßlinge, Bedeutung ihrer Porosität und Rauheit	21
4.2.1.1.	Partikelgröße der Arzneistoffe	21
4.2.1.2.	Vakuum bei der Herstellung der Pulverpreßlinge	26
4.2.1.3.	Preßdruck	26
4.2.1.4.	Einwaage	31
4.2.2.	Substanzeigenschaften	34
4.2.3.	Einfluß der Versuchsbedingungen	35
4.2.3.1.	Tropfengröße	36

4.2.3.2. Ober- bzw. Unterseite des Preßlings 37

4.2.3.3. Lagerungsdauer der Preßlinge 39

4.2.3.4. Temperatur und Luftfeuchtigkeit 43

4.2.3.5. Wirkstofffreie bzw. wirkstoffgesättigte Netzlösungen 46

4.2.3.6. Zeitpunkt der Messung 52

4.2.4. Zusammenfassung 54

4.2.5. Normierung und Reproduzierbarkeit 56

4.2.6. Benetzungswinkel von Arzneistoffen gegen Wasser 58

4.3. Vergleich der Benetzungswinkel gegen Wasser mit der kritischen Oberflächenspannung der Arzneistoffe 61

4.4. Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit Hilfe der Sessile Drop - Technik (Lösungsmittel/Wasser - Gemische) 64

4.4.1. Vergleich mit anderen Methoden zur Charakterisierung der Benetzbarkeit 69

4.4.2. Diskussion des unterschiedlichen Benetzungsverhaltens von Arzneistoffen in verschiedenen Lösungsmittel/Wasser - Gemischen 71

4.4.3. Diskussion der Verläufe von Randwinkel/Oberlächenspannungs - Kurven bei Verwendung binärer Gemische 78

4.4.4. Theoretische Überlegungen zur Benetzung von Feststoffen durch binäre Flüssigkeitsgemische 79

4.4.5. Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit reinen Lösungsmitteln 90

4.5. Netzung mit Tensidlösungen 93

4.5.1. Messung der Oberflächenspannung 94

4.5.2. Messung der Randwinkel von Arzneistoffen gegen Tensidlösungen 96

4.5.3. Benetzung durch Tenside mit verschiedenen hydrophoben Molekülteilen (Polyethylenglycolglycerinmonofettsäureester) 103

4.6. Netzung mit Polymerlösungen 107

4.6.1. Netzung mit Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC) 107

4.6.2. Netzung mit verschiedenen Polymerlösungen 111

4.6.3. Korrelation der Oberflächenaktivität der Polymere mit anderen Eigenschaften 115

4.7. Netzung mit Magensaft 117

4.7.1. Mucin 117

4.7.2. Human - Magensaft 119

4.8. Beeinflussung der Benetzung eines Arzneistoffes durch Hilfsstoffzusatz in fester Form 125

4.8.1. Einfluß hydrophober (Magnesiumstearat), hydrophiler (Hydroxipropylmethylcellulose HPMC) und stark oberflächenaktiver (Natriumlaurylsulfat NaLS) Hilfsstoffe auf den Benetzungswinkel 126

4.8.2. Verbesserung der Benetzung eines hydrophoben Arzneistoffes durch gezielten Hilfsstoffzusatz am Beispiel CPA/Harnstoff 130

5. Korrelation der Benetzungswinkel mit anderen Substanzeigenschaften 134

5.1. Bestimmung der Feststoffoberflächenspannung 134

5.2. Löslichkeit 140

5.2.1. Ein Lösungsmittel (Wasser)/verschiedene Arzneistoffe 142

5.2.2. Ein Arzneistoff/verschiedene Lösungsmittelgemische (Isopropanol/Wasser) 146

5.3. Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser 149

6. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Untersuchung der Benetzung von Arzneistoffen 150

C) KORRELATION ZWISCHEN BENETZUNG UND LÖSUNGSGESCHWINDIGKEIT VON ARZNEISTOFFEN 155

1. Einleitung 155

2. Oberfläche und Korngrößenverteilung 156

2.1. Gasadsorptionsmethode (Areameter) 156

2.2. Gaspermeationsmethode (Gerät nach Blaine) 157

2.3. Bestimmung der Korngrößenverteilung (Mikroskopische Untersuchung) 157

3. Diffusionskoeffizienten 159

4. Löslichkeit in Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemischen 162

5. Lösungsgeschwindigkeit 164

5.1. Lösungsgeschwindigkeitskonstanten aus Kurvenvergleichen 176

5.2. Lösungsgeschwindigkeitskonstanten aus Berechnungen auf der Basis von Modellvorstellungen 178

5.3. Diskussion zur Abhängigkeit des Quotienten F_{eff}/d vom Grad der Benetzbarkeit 182

5.4. Diskussion zum Einfluß der Benetzung 189

5.5. Lösungsgeschwindigkeit in Tensidlösungen 192

D) EXPERIMENTELLER TEIL 195

1. Untersuchungen zur Bestimmung der Benetzungseigenschaften von Arzneistoffen 195

1.1. Messung der Oberflächenspannung der eingesetzten Flüssigkeiten 195

1.2. Linearisierung von Oberflächenspannung/Konzentrations - Kurven 196

1.3. Bestimmung der Anteile von Dispersions- und polaren Kräften an der Oberflächenspannung von Lösungsmitteln 201

1.4. Sessile Drop - Technik 204

1.5. Absinkmethode 204

1.6. Bestimmung der Feststoffoberflächenspannung 205

2. Bestimmung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemischen 206

2.1. Löslichkeit in Wasser 206

2.2. Bestimmung der Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe in Isopropanol/Wasser - Gemischen 210

3. Bestimmung der Arzneistoffdichte 212

4. Bestimmung der Schmelzpunkte, -enthalpien und molalen Volumina der Arzneistoffe 212

5. Bestimmung der Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser 213

6. Bestimmung des Diffusionskoeffizienten 214

7. Bestimmung der Viskosität 215

8. Bestimmung der spezifischen Oberfläche 217

8.1. Gasadsorption 217

8.2. Gaspermeation 218

8.3. Partikelgrößeverteilung 219

9. Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit 219

9.1. Aufbau des Geräts 219

9.1.1. Löseeinheit 219

9.1.2. Meßeinheit 220

9.1.3. Probenaufgabeeinheit 220

9.2. Prüfung der Eignung des Aufbaus 222

9.2.1. Sorption/Migration 222

9.2.2. Dichtigkeit der Filtriereinrichtung gegenüber Pulverpartikeln 222

9.3. Auswirkungen verschiedener Einflußgrößen auf die Konzentrations/Zeit - Verläufe 222

9.3.1. Pumpgeschwindigkeit 222

9.3.2. Siebung der Pulverprobe 223

9.3.3. Kurvenauswertung 223

9.3.3.1. Zur Kinetik nullter Ordnung bei Pulverauflösungen 223

9.3.3.2. Kurvenvergleichsverfahren 225

9.3.3.3. Mathematisches Verfahren 228

10. Verwendete Hilfsstoffe 230

E) ZUSAMMENFASSUNG 232

F) LITERATURVERZEICHNIS 238

A) EINFÜHRUNG

Ein entscheidender Prozeß nach der peroralen Applikation von Arzneistoffen ist ihre Auflösung. Diese wird vor allem durch zwei Faktoren bestimmt: der Löslichkeit und der Lösungsgeschwindigkeit der Arzneistoffe. Langsam bzw. schlecht lösliche Wirkstoffe führen daher häufig zu Problemen hinsichtlich der Geschwindigkeit und des Ausmaßes ihrer Aufnahme in den zu therapierenden Organismus und werden dann als Problemarzneistoffe bezeichnet. Langsame Auflösung von Arzneistoffpartikeln kann hauptsächlich zwei Ursachen haben, nämlich zum einen eine niedrige Löslichkeit der Substanz und zum anderen eine schlechte Benetzung der Pulverpartikel.

Ursache für die erniedrigte Lösungsgeschwindigkeit schlecht benetzbarer Arzneistoffe ist die Bildung von Pulveragglomeraten, die sich wie größere Pulverpartikel mit entsprechend niedrigerer Oberfläche verhalten. Damit kommt es zu einer Reduzierung der effektiven Fläche (F_{eff}), die der Arzneistoff dem Lösemedium zur Verfügung stellt. Sie liegt je nach Benetzungsverhalten mehr oder weniger deutlich unter der wahren Oberfläche des Arzneistoffpulvers.

Durch schlechte Benetzung des Arzneistoffpulvers kann nicht nur die Lösungsgeschwindigkeit beeinträchtigt werden, sondern bereits auch der Zerfall der Arzneiform. Dies wurde z.B. an Hand der Dispergierung des Inhalts einer Kapsel nachgewiesen (81). Auch bei Einsatz von hydrophoben Hilfsstoffen in größeren Anteilen, z.B. Magnesiumstearat, sind Zerfall und Auflösung verlangsamt (65, 107).

Andere Arzneiformen können ebenfalls in ihrer Qualität durch

schlechte Benetzbarkeit des inkorporierten Arzneistoffes beeinträchtigt werden, so z.B. Granulate in ihrer mechanischen Stabilität (57) oder Suspensionen mit ausgeprägter Flotation (80, 87).

Infolge der Anwesenheit physiologischer oberflächenaktiver Substanzen im Magen- und Darmsaft (Mucine, Gallensäuren) ist allerdings die Benetzung und damit die Lösungsgeschwindigkeit vieler Problemarzneistoffe in den Verdauungssäften gegenüber Lösungsmitteln bei In-vitro-Untersuchungen (Wasser; 0,1 N-HCl; Pufferlösungen) verbessert. An Hand der Beispiele Phenylbutazon (88), Phenobarbital und Phenacetin (29) konnte dies belegt werden.

Trotz der Anwesenheit physiologischer oberflächenaktiver Substanzen in den Verdauungssäften, die bei In-vitro-Lösemodellen häufig durch - in jüngerer Zeit zunehmend kritischer beurteilten (42, 89) - Zusatz von Netzmitteln simuliert werden sollen, kann die Benetzung und damit die Lösungsgeschwindigkeit und die Bioverfügbarkeit vieler Problemarzneistoffe auch in vivo noch nicht ausreichend sein. So berichten einige Autoren über eine erhöhte Bioverfügbarkeit schlecht benetzbarer Arzneistoffe durch Zusatz benetzungsverbessernder Stoffe zur Arzneiform (2, 74, 98).

Eine detaillierte Aufstellung, welche Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Benetzung Probleme aufwerfen, und eine quantitative Erfassung des tatsächlichen Effektes einer Benetzungsverbesserung im Hinblick auf eine Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit ist allerdings bisher nicht bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, an verschiedenen Arzneistoffpulvern den Einfluß der Benetzbarkeit und der Änderung dieser Benetzungseigenschaften auf deren Lösungsgeschwindigkeit zu studieren.

Dazu soll im ersten Teil der Arbeit die Benetzbarkeit von Arzneistoffen charakterisiert werden. Im zweiten Teil ist zu überprüfen, wie sich die Lösungsgeschwindigkeit durch eine Verbesserung der Benetzung erhöhen läßt und welche Beziehung zwischen dem die Benetzbarkeit charakterisierenden Randwinkel und der aus Lösungsgeschwindigkeiten berechenbaren effektiven Fläche besteht. Von besonderem Interesse ist dabei, ob verschiedene Arzneistoffe ein prinzipiell vergleichbares Verhalten zeigen, ob sich also eine generell gültige Beziehung finden läßt, die Voraussagen zum Benetzungs- und Lösungsverhalten erlaubt, oder ob jeder Wirkstoff sein eigenes substanzspezifisches Verhalten aufweist.

B) UNTERSUCHUNGEN ZUR BENETZBARKEIT VON ARZNEISTOFFEN

1. Methoden zur Bestimmung von Benetzungseigenschaften

Für die Bestimmung von Benetzungseigenschaften gibt es Verfahren, die den Randwinkel als Parameter der Benetzbarkeit direkt messen und solche, die ihn aus anderen gemessenen Größen mit Hilfe physikalischer Gesetzmäßigkeiten rechnerisch ableiten. Außerdem existieren Methoden, die nicht den Benetzungswinkel selbst bestimmen, sondern die Benetzbarkeit eines Stoffes durch Messung anderer, mit der Benetzung im Zusammenhang stehenden Größen bestimmen.

1.1. Direkte Bestimmung des Randwinkels

Von diesen Verfahren finden vor allem die Tilting Plate - Methode und Randwinkelmessungen an Tropfen und Blasen Verwendung. Bei der ersteren wird eine Platte, die aus dem zu prüfenden Material besteht oder mit diesem überzogen ist, in die netzende Flüssigkeit eingetaucht und deren Neigung so lange variiert, bis an der Kontaktstelle Flüssigkeit/Platte die Flüssigkeit nicht mehr gekrümmt erscheint (6). Der Neigungswinkel der Platte entspricht dann dem Randwinkel.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Randwinkel direkt an der Berührungsstelle eines auf eine ebene Fläche des zu prüfenden Materials aufgebrachten Tropfens zu messen bzw. an der Berührungsstelle einer unter der ebenen Fläche haftenden Blase, die von der benetzenden Flüssigkeit durch Auftrieb an die Platte gedrückt wird (6).

Bei der Methode des aufgesetzten Tropfens, im folgenden als Sessile Drop - Technik bezeichnet, kann der Randwinkel direkt mit Hilfe eines Winkelmessers abgelesen oder durch Bestimmung der Höhe h und der Breite a des aufgesetzten Tropfens aus der

Beziehung: $$\operatorname{tg} \frac{\theta}{2} = \frac{2\,h}{a} \qquad \text{(Gl. 1)}$$

bzw.

$$\theta = 2 \operatorname{tg}^{-1} \cdot \frac{2\,h}{a} \qquad \text{(Gl. 2)}$$

berechnet werden (Abb. 1). Eine geometrische Beweisführung zu den Gleichungen ist in Abb. 2 dargestellt.

Dabei muß Kugel- bzw. Kugelsegmentform des Tropfens vorausgesetzt werden, die nur im Falle kleiner Tropfen angenommen werden kann (82, 104). Da die Höhe kleiner Tropfen in einigen Fällen relativ schwierig zu bestimmen ist, wurde vorgeschlagen, statt dessen das Volumen des aufgesetzten Tropfens als Meßwert heranzuziehen (30, 82).

Messungen des Randwinkels an pulverförmigen Substanzen werden an Pulverpreßlingen vorgenommen, um ebene Flächen zum Aufsetzen des Tropfens zu erhalten. Die Reproduzierbarkeit der Herstellung glatter Oberflächen ist bei dieser Methode der genauigkeitsbestimmende Faktor (59). Allgemein wird die Reproduzierbarkeit der Randwinkelbestimmung mit $\pm$ 2 Grad angegeben (5, 59, 68,78). Sie sinkt bei der Bestimmung von Randwinkeln kleiner 10 oder größer 160 Grad (59).

Die Vorteile dieses Verfahrens sind der geringe apparative und zeitliche Aufwand sowie die einfache Durchführung. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß zur Bestimmung des Randwinkels weder die Dichte des Arzneistoffes und der netzenden Lösung noch die Oberflächenspannung derselben bekannt sein müssen.

Nach dieser Methode ermittelte Benetzungswinkel stimmen in den meisten Fällen gut mit denen anderer Techniken - z.B. der h -ε -Methode (1.2.1.) - überein.

1.2. Indirekte Methoden

Häufig angewandte Techniken, die zur Berechnung des Randwinkels vorher bestimmte physikalische Größen wie Oberflächenspannung

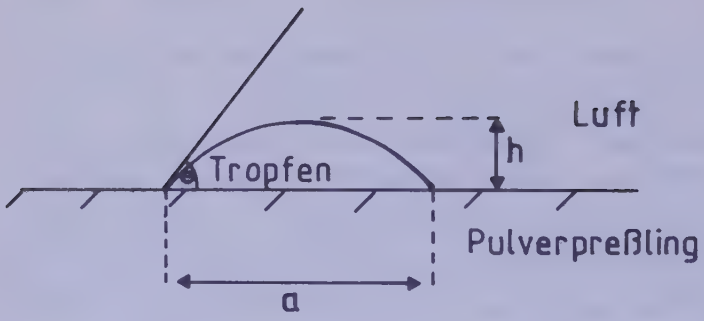


Abb. 1: Sessile Drop - Technik

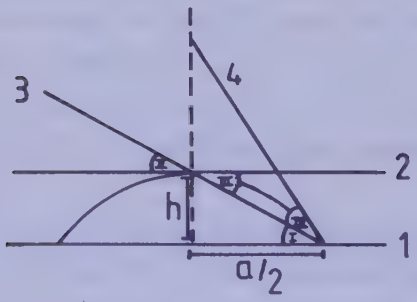


Abb.2: Beweisführung zu Gl. 2
Winkel I = Winkel II, da Gerade 3 Parallelen (Gerade 1 und 2) schneidet.
Winkel II = Winkel III (Wechselwinkel).
Da die Geraden 2 und 4 Tangenten an einer Kugel sind, bilden ihr Schnittpunkt und die Schnittpunkte mit Gerade 3 ein gleichschenkliges Dreieck. Die Basiswinkel eines gleichschenkligen Dreiecks sind gleich. Daraus folgt:
Winkel I = Winkel II = Winkel III = Winkel IV = $\theta/2$
(vgl. Abb. 1).
Damit ist bewiesen, daß $\text{tg}\ \theta_I = \text{tg}\ \theta/2$.

der netzenden Flüssigkeit oder Porosität des benetzten Pulverbetts benötigen, sind die h- ε - Methode und die Kapillarsteigmethode nach Washburn.

1.2.1. h- ε - Methode

Bei dieser von Kossen und Heertjes entwickelten Technik (64) wird der Randwinkel aus der Höhe eines Flüssigkeitstropfens auf einem mit der netzenden Flüssigkeit gesättigtem Pulverbett, der Porosität des Pulverbettes sowie Dichte und Oberflächenspannung der Flüssigkeit berechnet (47, 64). Die Genauigkeit der Bestimmung sowie die Reproduzierbarkeit ist relativ hoch (47). Ein weiterer Vorteil ist - verglichen mit der Sessile Drop - Technik - die nur geringe mechanische Vorbelastung des zu untersuchenden Pulvers bei der Herstellung des Pulverbetts. Es werden zumeist nur Preßdrücke von 100-200 kg/cm^2 (= $1\text{-}2\cdot10^7$ Pa) aufgewendet (75). Die Angaben von Fell und Efentakis (28) erscheinen mit 10-20 mN/m^2 sehr niedrig.
Als Nachteile dieser Technik sind anzuführen der vergleichsweise hohe Zeitaufwand (pro Winkel ca. eine Stunde) (64), die Tendenz des Pulverbetts, während der Benetzung seine Eigenschaften zu ändern ("cracking") und die relativ schwierige Herstellung des Pulverbetts, das überall die gleiche Porosität aufweisen muß und während der kritischen Phase des "Vornetzens" diese aufrechterhalten soll (64). Für Randwinkel größer als 90 Grad wird ein "Vornetzen" zudem unmöglich, so daß dieser zusätzliche Effekt bei der Ableitung einer Gleichung für höhere Winkel gesondert berücksichtigt werden muß (75).

1.2.2. Kapillarsteigmethoden

Randwinkel kleiner 90 Grad können mit der Kapillarsteigmethode, die auf der Gleichung von Washburn (117) basiert, bestimmt wer-

den. Die Anwendung dieser Technik bringt schwerwiegende Nachteile mit sich. So muß z.B. gewährleistet sein, daß das mit dem zu untersuchenden Pulver gefüllte Rohr immer gleichartig beschickt wird, um einen konstanten mittleren Radius der Pulverbettkapillaren zu erhalten. Zum anderen liegt die Zahl von Fehlversuchen sehr hoch, da häufig während des Versuchs das Pulverbett - ähnlich wie bei der h-ε - Methode - seine Eigenschaften hinsichtlich konstanter Porosität und Tortuosität ändert (47). Auch der Zeitaufwand für die Durchführung einer Messung ist sehr hoch.
Verwandt mit der Washburnmethode ist die Randwinkelbestimmung nach Bartell (47). Hierbei wird nicht die Geschwindigkeit, mit der die Flüssigkeit in das Pulverbett gesaugt wird, gemessen, sondern der Druck, der benötigt wird, um eine weitere Penetration der Flüssigkeit in das Pulverbett zu verhindern. Die Nachteile dieser Technik sind ähnlich denen der Washburnmethodik.
Daneben existieren noch viele abgewandelte Techniken sowie Verfahren, die auf gänzlich anderen Prinzipien beruhen (6, 59).

1.3. Bestimmung der Benetzungseigenschaften ohne Ermittlung des Randwinkels

Nach der Absinkmethode von Stevens et al. (115) wird das Substanzpulver nacheinander auf eine Serie von Flüssigkeiten mit verschiedenen Oberflächenspannungen aufgestreut und die substanzspezifische Oberflächenspannung bestimmt, bei der das Pulver vollständig benetzt wird und absinkt. Man könnte dieses Verfahren im Prinzip als eine "umgekehrte Washburnmethode" bezeichnen, da hier das Pulver in die netzende Flüssigkeit eindringt und nicht diese in das Pulverbett.
Diese substanzspezifische Oberflächenspannung entspricht damit der von Zisman (131) definierten kritischen Oberflächenspannung (γ_c^{ml}), wobei der Index "ml" einem Vorschlag von Good (38) fol-

gend die Verwendung von Flüssigkeitsgemischen anzeigt.
Diese Methode bietet in vielfacher Hinsicht Vorteile. Zum einen ist der apparative wie zeitliche Aufwand außerordentlich gering, zum anderen kann mit dieser Technik jedes - also auch ein bei anderen Methoden Probleme verursachendes - Substanzpulver hinsichtlich seiner Benetzung geprüft werden. Außerdem muß das Pulver keinerlei mechanischen Belastungen - wie etwa durch Druck bei der Formung zu Preßlingen oder Pulverbetten - unterworfen werden, so daß die tatsächlichen Oberflächeneigenschaften des Pulvers hinsichtlich seiner Benetzung - und nicht die evtl. durch Einwirkung von Druck veränderten - gemessen werden.

2. Angewandte Techniken

Im Rahmen dieser Arbeit kommt zur Bestimmung des Benetzungswinkels die Sessile Drop - Methode und zur weiteren Charakterisierung der Benetzbarkeit von Arzneistoffen die Absinkmethode zur Anwendung. Außerdem wird die Sessile Drop - Technik dazu eingesetzt, die kritische Oberflächenspannung nach Zisman über die Bestimmung derjenigen Oberflächenspannung zu ermitteln, bei der der Randwinkel gleich 0 Grad wird und die Flüssigkeit auf dem Arzneistoff spreitet. Dabei werden Gemische aus Wasser und organischen Lösungsmitteln eingesetzt (vgl. D 1.1.).

3. Eingesetzte Arzneistoffe

Um in diesen Untersuchungen einen weiten Rahmen von verschiedenen Benetzungseigenschaften zu erfassen, werden gut benetzbare (Randwinkel 0 - 35 Grad), mäßig benetzbare (Randwinkel 35 -55 Grad), schlecht benetzbare (Randwinkel 55 -80 Grad) und sehr schlecht benetzbare Arzneistoffe (Randwinkel größer 80 Grad) eingesetzt.
Tab. 1 listet die verwendeten Arzneistoffe auf, zusammen mit substanzspezifischen, für spätere Untersuchungen benötigten Daten.

Tab. 1: Verwendete Arzneistoffe mit substanzspezifischen Daten

Arzneistoff[a]	Bezugsquelle	Im folgenden verwendete Abkürzung	Molekulargewicht	Schmelzpunkt (K)[b]	Schmelzenthalpie H_s (cal/mol)[b]	Löslichkeit in Wasser (mol/l) bei 20 °C[b]	Dichte (g/cm^3)[b]	Molales Volumen (cm^3/mol)[b]
Chloramphenicolpalmitat, Modifikation A	Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim und Gruppo Lepetit, Mailand	CPA	561,5	367,3	12198	$3,56 \cdot 10^{-14}$	1,12	460
Chloramphenicolpalmitat, Modifikation B	Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim	CPB	561,5	360,8	9866	-	1,17	460
D,L-Kavain	Klinge, München	KAV	230,2	420,5	7544	$5,71 \cdot 10^{-5}$	1,40	191
Hydrocortisonacetat	"M 10", Schering AG, Berlin/Bergkamen	HY	404,5	495,4	11561	$1,29 \cdot 10^{-5}$	-	315
Griseofulvin	Hoechst AG, Frankfurt	GRI	352,8	493,7	9790	$2,08 \cdot 10^{-5}$	-	262
5,5-Diphenylhydantoin	"zur Synthese", Merck, Darmstadt	DIP	252,3	574,0	8674	$6,60 \cdot 10^{-5}$	1,33	184
Phenacetin	Merck, Darmstadt	PHE	179,2	408,6	7369	$3,79 \cdot 10^{-3}$	1,26	144
Salicylamid	"reinst", Merck, Darmstadt	SAL	137,1	416,9	6334	$1,39 \cdot 10^{-2}$	1,35	92
Benzocain	4-Aminobenzoesäureäthylester zur Synthese, Merck, Darmstadt	BZ	165,2	363,3	5258	$5,37 \cdot 10^{-3}$	1,17	128
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	"DAB 7", Merck, Darmstadt	HBP	180,2	369,8	6392	$1,46 \cdot 10^{-3}$	1,26	142
Sulfanilamid	"DAB 7", Merck, Darmstadt	SU	172,7	438,7	5497	$3,35 \cdot 10^{-2}$	1,41	106
Chloramphenicol	Leukomycin, Bayer, Leverkusen	CHL	323,1	425,1	8352	$1,08 \cdot 10^{-2}$	1,52	196
Theophyllin, wasserfrei	"rein", Merck, Darmstadt	THE	180,2	546,1	6756	$2,66 \cdot 10^{-2}$	1,40	85
Paracetamol	4-Hydroxiacetanilid Merck, Darmstadt	PA	151,2	445,6	6461	$8,83 \cdot 10^{-2}$	1,31	108
Aminophenazon	Bayer, Leverkusen	AMI	231,3	380,0	6493	0,255	1,18	176
Phenazon	"DAB 7", Bayer, Leverkusen und Hoechst, Frankfurt	PZ	188,2	385,8	5861	2,84	1,26	139
Coffein	"rein", Merck, Darmstadt	CO	194,2	510,1	4375	$8,42 \cdot 10^{-2}$	1,41	101

[a] Die Arzneistoffe werden verwendet wie erhalten. Die Reinheit entspricht für in der Ph. Eur. bzw. im DAB 9 aufgeführte Substanzen den jeweiligen Anforderungen und/oder wird durch die Bestimmung des Schmelzpunktes sowie differentialthermoanalytisch überprüft.

[b] Zur experimentellen Bestimmung des Schmelzpunktes, der Schmelzenthalpie (1 cal = 4,186 J), der Löslichkeit in Wasser bei 20°C, der Dichte und der Berechnung des molalen Volumens: vgl. D.

4. Bestimmung der Benetzungseigenschaften

4.1. Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit Hilfe der Absinkmethode

Bei den eingesetzten Arzneistoffen bilden im Falle unvollständiger Benetzung (Randwinkel > 0 Grad) die aufgestreuten Pulverpartikel Agglomerate, um ihre der Flüssigkeit ausgesetzte Oberfläche zu verkleinern. Dabei kommt es zu Lufteinschlüssen, die scheinbare Dichte der Agglomerate wird verringert und diese sinken trotz der höheren wahren Dichte der Arzneistoffe im Vergleich zur Dichte der Flüssigkeit nicht ab.
Dieses als Flotieren bezeichnete Verhalten ist gut zu beobachten. Aufgestreute Pulverpartikel schwimmen auf der Flüssigkeitsoberfläche aufeinander zu und vereinigen sich zu größeren, dichtgepackten Agglomeraten. Ein Teil strebt dem Rand des Probengefäßes zu, um sich dort anzulagern. Flotieren feiner Arzneistoffpulver auf der Flüssigkeitsoberfläche wurde auch von anderen Autoren beschrieben und wird dort als "Mehlklüteneffekt" bezeichnet (100). Bei relativ groben Partikeln ist die Neigung zur Agglomeration infolge der verminderten Oberfläche der Teilchen weniger stark ausgeprägt. Daher wird ein mit dieser Methode gefundener γ_c-Wert von der spezifischen Oberfläche und der Korngrößenverteilung abhängig sein. Alle hier untersuchten Arzneistoffpulver besitzen eine Teilchengröße kleiner 80 µm.
Die Eindringgeschwindigkeit einer Flüssigkeit in ein Pulverbett hängt nach Washburn (117) vom mittleren Radius und der Tortuosität der Kapillaren, von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und dem Kosinus des Randwinkels sowie der Viskosität der Flüssigkeit ab. Somit ist im Falle schlechter Benetzung die Eindringgeschwindigkeit der Flüssigkeit in das Pulverbett bzw. in dem

hier betrachteten Fall in das Agglomerat niedrig. Auf der Flüssigkeitsoberfläche flotierende Agglomerate werden daher nicht schnell in Einzelpartikel zerteilt, so daß auf der netzenden Testflüssigkeit dann Pulveranteile verbleiben. Nur bei einer vollständigen Benetzung werden auch dicht gepackte Agglomerate schnell von der netzenden Flüssigkeit durchdrungen (92) und in ihre Einzelpartikel zerteilt, die aufgrund ihrer hohen Dichte im Vergleich zur netzenden Flüssigkeit sofort absinken.

Es ist jedoch zu beachten, daß solche Agglomerate mit ihren englumigen Kapillaren im Vergleich zu lockerer gepackten prozentual weniger Luft enthalten und daher spezifisch schwerer sind als diese. So können dicht gepackte Agglomerate evtl. trotz der eingeschlossenen Luft - also unvollständiger Benetzung - absinken.

Abgesunkene Pulverfraktionen zeigen daher unter dem Mikroskop bei Verwendung von Flüssigkeiten mit hoher Oberflächenspannung (schlecht netzend) mehr Agglomerate als Einzelpartikel. Dabei nimmt mit steigender Oberflächenspannung nicht nur die Agglomeratbildung zu, sondern auch ihre Packungsdichte und die Zahl der Partikel, die ein Agglomerat bilden.

Bei Phenazon insgesamt und für Aminophenazon im Methanol/Wasser - System können keine γ_c^{ml}-Werte bestimmt werden, da durch die schnelle Auflösung der gut löslichen Arzneistoffe die Messung unmöglich gemacht wird.

4.1.1. Ergebnisse

In Tab. 2 sind nachstehend die mittels Absinkmethode ermittelten kritischen Oberflächenspannungen der untersuchten Arzneistoffe aufgelistet. Sie bewegen sich im Bereich von 24 bis 43 mN/m.

Tab. 2: Kritische Oberflächenspannungen (mN/m) der Arzneistoffe ermittelt nach der Absinkmethode. In Klammern der Gehalt an organischem Lösungsmittel im Gemisch mit Wasser (% V/V) bzw. an Tensid (%G/V).

Substanz	Isopropanol	n-Propanol	Methanol	Aceton
Chloramphenicolpalmitat, Modifikation A	24,1-24,5 (90-80%)	26,0-26,8 (80-60%)	24,4-25,3 (98-95%)	25,2-29,4 (90-80%)
Chloramphenicolpalmitat, Modifikation B	24,5-25,5 (80-70%)	26,2-26,8 (80-60%)	25,3-26,8 (95-90%)	- -
Kavain	- -	22,5-24,1 (100-90%)	- -	- -
Diphenylhydantoin	26,4-27,3 (50-40%)	- -	- -	- -
Salicylamid	27,3-28,3 (40-35%)	29,0-30,9 (25-20%)	30,9-32,3 (75-70%)	29,4-34,4 (80-50%)
Phenacetin	26,4-27,3 (50-40%)	26,8-27,4 (60-40%)	28,9-29,4 (82,5-80%)	- -
Griseofulvin	26,4-27,3 (50-40%)	- -	- -	- -
Hydrocortisonacetat	24,5-25,5 (80-70%)	- -	- -	- -
Benzocain	27,3-28,3 (40-35%)	27,7-28,1 (35-30%)	30,9-32,3 (75-70%)	- -

Fortsetzung Tab. 2:

Substanz	Isopropanol	n-Propanol	Methanol	Aceton
Sulfanilamid	28,3-30,4 (35-30%)	- -	- -	- -
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	28,4-30,4 (35-30%)	- -	- -	- -
Chloramphenicol	29,6-30,5 (30-27,5%)	29,0-30,9 (25-20%)	37,4-40,4 (50-40%)	- -
Theophyllin	31,6-33,0 (25-22,5%)	28,1-29,0 (30-25%)	26,8-28,4 (90-85%)	29,4-34,4 (80-50%)
Paracetamol	31,6-33,0 (25-22,5%)	30,9-32,1 (20-17,5%)	32,3-33,7 (70-60%)	- -
Aminophenazon	31,6-33,0 (25-22,5%)	28,1-30,9 (30-20%)	- -	- -
Coffein	38,0-40,3 (15-12,5%)	32,1-34,4 (17,5-15%)	37,4-40,4 (50-40%)	-

Fortsetzung Tab. 2:

Substanz	Dioxan	Natriumlaurylsulfat[a)]	Polyethylenglycolsorbitanmonooleat[b)]
Chloramphenicolpalmitat, Modifikation A	35,0-36,9 (100%)	36,0-36,8 (0,4-0,8%)	38,0 (2-5%)
Salicylamid	37,9-40,3 (80-65%)	35,2 (1-2%)	37,2-39,0 (0,6-1%)
Theophyllin	37,9-40,3 (80-65%)	31,7-38,5 (0,05-0,1%)	42,2-42,9 (0,0125-0,025%)

a,b) Kritische Mizellbildungskonzentration der Tenside cmc
Natriumlaurylsulfat NaLS: 0,2%
Polyethylenglycolsorbitanmonooleat PSO: 0,007%

Rangfolgen der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit aufgrund der Versuche mit Isopropanol und Methanol/Wasser - Gemischen zeigen bei dem in seinem Charakter unpolareren Isopropanol eine andere Reihenfolge als im Fall des polareren Methanols. Die Rangfolge bei Verwendung von n-Propanol ähnelt der von Isopropanol (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Rangfolgen steigender Benetzbarkeit durch Wasser/Lösungsmittel - Gemische

Lösungsmittel		Isopropanol	n-Propanol	Methanol
Arzneistoff	1	CPA	CPA	CPA
	2	CPB	CPB	CPB
	3	Phenacetin	Phenacetin	Theophyllin
	4	Salicylamid/Benzocain	Benzocain	Phenacetin
	5		Theophyllin	Salicylamid/Benzocain
	6	Chloramphenicol	Aminophenazon	
	7	Theophyllin/Paracetamol/Aminophenazon	Salicylamid/Chloramphenicol	Paracetamol
	8			Chloramphenicol
	9		Paracetamol	Coffein
	10	Coffein	Coffein	

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit den von Ritschel und Rahman (101) ermittelten Benetzungsfaktoren - das ist die Menge einer geprüften Substanz in Gramm, die durch ein Gramm Tensid vollständig benetzt wird -, so zeigt sich für die in beiden Serien untersuchten Arzneistoffe (Phenacetin, Salicylamid und Paracetamol) Übereinstimmung der Rangfolgen.

Die ermittelten Werte für die kritischen Oberflächenspannungen γ_c^{ml} differieren für die jeweiligen Arzneistoffe erheblich, je nachdem, welche Kombination Lösungsmittel/Wasser eingesetzt wird. So liegt diese z.B. im Fall des Salicylamids für Wasser/Isopropanol bei 27,3 - 28,3 mN/m, während sie für Dioxan/Wasser bei 37,9 - 40,3 mN/m liegt (vgl. Tab. 2).
Dies steht im Einklang mit Befunden anderer Autoren, die Polymere (17, 90) oder Minerale, Schwefel und methyliertes Quarz (36) untersuchten. Letztere ermittelten γ_c^{ml}-Werte nach einem dem hier durchgeführten verwandten Verfahren. Auch hier liegen die γ_c^{ml}-Werte für das System Dioxan/Wasser in allen Fällen deutlich höher als die der anderen Systeme. Eine Mittlung der für die einzelnen Lösungsmittel/Wasser - Gemische gefundenen γ_c^{ml}-Werte ist aufgrund der verschieden starken Dispersions- und polaren Kräfte der einzelnen Lösungsmittel allerdings unzulässig.
Entsprechend dem Youngschen Gesetz (Gl. 3) ist zur Erzielung von Spreitung nicht nur die Herabsetzung der Flüssigkeitsoberflächenspannung, sondern auch eine niedrige Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit Voraussetzung.

$$\gamma_s = \gamma_{sl} + \cos\theta\ \gamma_l \qquad \text{Gl. 3}$$

wobei:

γ_s = Oberflächenspannung des Feststoffes

γ_{sl} = Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit

γ_l = Oberflächenspannung der Flüssigkeit

$\cos\theta$ = Kosinus des Benetzungswinkels

Ein wichtiger Aspekt ist damit nicht nur die Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Grenzfläche Wasser/Luft, sondern auch die an der Grenzfläche zwischen Arzneistoff und Flüssigkeit. Die Beeinflussung der Grenzflächenspannung Arzneistoff/Lösungs-

mittelgemisch durch Adsorption von Lösungsmittelmolekülen hängt von aus den jeweiligen Dispersions- und polaren Kräften resultierenden Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Lösungsmittel ab. Dadurch erklärt sich, daß für verschiedene Lösungsmittel auch verschiedene γ_c^{ml}-Werte erhalten werden (17, 90, vgl. auch 4.4.2.).

Aus den obigen Ausführungen geht hervor, daß die Angabe eines allgemein gültigen substanzspezifischen γ_c-Wertes problematisch ist.

Auch bei Tensidlösungen werden die γ_c-Werte davon beeinflußt, welches Tensid zum Einsatz kommt. Je stärker die spezifischen Wechselwirkungen zum Arzneistoff sind, desto höhere γ_c-Werte resultieren und desto niedrigere kritische Konzentrationen ergeben sich. Bei Verwendung von Tensiden fällt auf, daß in allen Fällen Konzentrationen oberhalb des cmc-Wertes notwendig sind, um ein Absinken des Arzneistoffpulvers zu erzielen. Einzige Ausnahme hierbei ist Theophyllin in NaLS. Vergleichbare Beobachtungen machen Hajratwala et al. (41) bei ihren Untersuchungen zur Lösungsgeschwindigkeit von Hydrocortison in Tensidlösungen.

Die Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit homologen Reihen reiner, unpolarer Flüssigkeiten führt zu den γ_c-Werten nach Zisman (131). Nach diesem Verfahren erhält man einheitliche γ_c-Werte und Adsorptionseffekte spielen keine Rolle. Diese Technik teilt Feststoffe hinsichtlich ihrer Möglichkeit, auf Dispersionskräften beruhende Wechselwirkungen einzugehen, ein. Damit bleiben alle anderen Wechselwirkungen ausgeschlossen.

Auffallend ist, daß der Großteil der in einem Lösungsmittel/Wasser - Gemisch ermittelten γ_c^{ml}-Werte für die untersuchten Arzneistoffe relativ nahe beieinander liegt. Ähnliches findet auch Dann (17) bei Untersuchungen an Polymeren mit Ethanol/Wasser - Ge-

mischen. Insbesondere bei schlecht benetzbaren Substanzen müssen zur Erzielung von Spreitung Konzentrationen an organischem Lösungsmittel eingesetzt werden, bei denen der hauptsächliche Abfall der Oberflächenspannung der Gemische mit Wasser schon erfolgt ist (Abb. 3).

Statt der Angabe von γ_c^{ml}-Werten zur Differenzierung der Benetzbarkeit verschiedener Arzneistoffe, die aufgrund ihres oftmals schmalen Spektrums hohe Anforderungen an die Genauigkeit der analytischen Erfassung der Oberflächenspannung der Testlösungen stellt, kann eine kritische Konzentration an Lösungsmittel bzw. Tensid bestimmt werden, die zur vollständigen Benetzung der Arzneistoffe durch die jeweilige Flüssigkeit (Spreitung) benötigt wird. Dies bringt den Vorteil einer breiteren Skala,die zudem linear geteilt ist, mit sich. Die Einteilung der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit nach einer solchen Skala ist übersichtlicher.

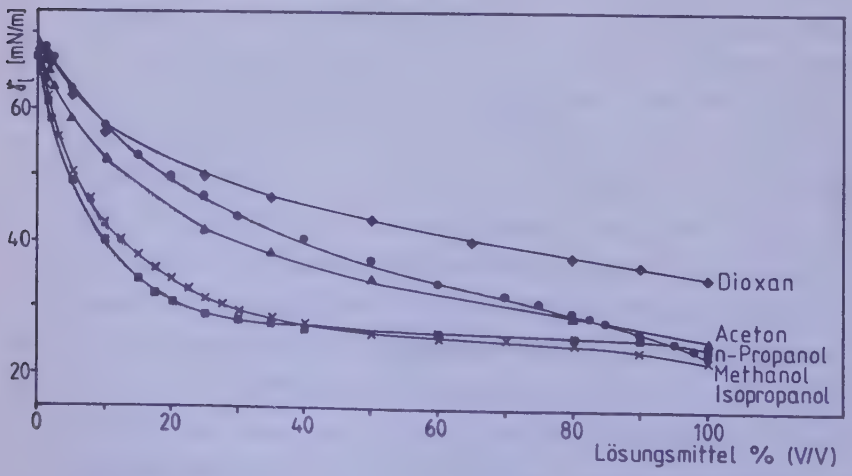


Abb. 3: Oberflächenspannungen organischer Lösungsmittel/Wasser - Gemische (mN/m) in Abhängigkeit der Konzentration an Lösungsmittel in % (V/V) bei 20 ± 1°C.

4.1.2. Schlußfolgerungen

Insgesamt gesehen ist eine Einteilung von Arzneistoffen hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit mit Hilfe der Absinkmethode durchaus möglich. Es ist jedoch empfehlenswert, mehrere Wasser/Lösungsmittel - Gemische zu verwenden, um verschiedenartige Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Lösungsmittel zu erfassen.

Die Angabe einer kritischen Konzentration empfiehlt sich zur übersichtlicheren Einteilung der einzelnen Stoffe nach ihrer Benetzbarkeit und besonders im Falle des Einsatzes von Tensiden in Konzentrationen oberhalb der cmc zur besseren Differenzierung.

Mit Hilfe der hier eingesetzten Methode zur Bestimmung der Benetzungseigenschaften von Arzneistoffen können Rangordnungen für die untersuchten Stoffe ermittelt werden, wobei je nach verwendetem Wasser/Lösungsmittel - Gemisch und damit je nach der Stärke der auftretenden Wechselwirkungen durch Dispersions- und polare Kräfte Platzwechsel in den einzelnen Rangfolgen auftreten können.
Die Angabe eines Absolutwertes für die kritische Oberflächenspannung eines untersuchten Arzneistoffes hingegen ist den hier gefundenen Ergebnissen zur Folge unmöglich, wenn polare Kräfte miterfaßt werden sollen.

4.2. Bestimmung der Benetzungseigenschaften mit der Sessile Drop - Technik

Obwohl aus thermodynamischer Sicht für jedes gegebene System nur ein Randwinkel zu erwarten ist (Youngsche Gleichung, Gl. 3), werden dennoch meist mehrere Benetzungswinkel beobachtet. Der Grund hierfür liegt in der Fähigkeit des aufgesetzten Tropfens, mehrere stabile Zustände auf der durch Verpressen von Pulver entstandenen Feststoffoberfläche auszubilden (59). Ursache dafür

können Unterschiede in der Meßmethodik einerseits und z.B. Rauheit der Oberfläche, andere Oberflächeninhomogenitäten - wie Verunreinigungen - oder Penetration der Flüssigkeit in den Preßling andererseits sein (32, 59, 92).

In der Literatur finden sich unzählige Hinweise darauf, daß ein "advancing" bzw. "receding angle", also Randwinkel, die nach einem Vorrücken bzw. Zurückschreiten des aufgesetzten Tropfens gemessen werden, unterschiedliche Werte besitzen können. Diese nehmen in einigen Fällen relativ große Werte an, so werden Unterschiede bis zu 30 Grad beschrieben (59, 110).

Die Ausbildung mehrerer stabiler Tropfenkonfigurationen wird Hysterese genannt. Ausführliche Untersuchungen zu diesem Problem sind bei Johnson und Dettre wiedergegeben (59).

Daraus ergibt sich, daß die Art und Weise der Messung sowie der Herstellung des Pulverpreßlings und weitere Faktoren den gemessenen Randwinkel beeinflussen können. Die Auswirkungen einiger Faktoren bei der Herstellung der Pulverpreßlinge und bei den eigentlichen Messungen mit der Sessile Drop - Methode werden im folgenden untersucht, um eine sinnvolle Normierung der Versuche zu ermöglichen. Dabei finden vor allem Chloramphenicol, Benzocain und Phenacetin Verwendung.

In diesen Untersuchungen wird ein nach Vorrücken des aufgesetzten Tropfens resultierender Randwinkel gemessen, da dieser auf Feststoffen mit niedriger Oberflächenspannung reproduzierbarer ist (59) und zwar infolge geringerer Empfindlichkeit gegenüber Rauheitseinflüssen (39).

Außerdem kann angenommen werden, daß für diese Winkel ein Einfluß von π - dem Spreitungsdruck - vernachlässigbar klein wird, falls er nicht - wie in den meisten Fällen der Benetzung von "low energy" - Oberflächen (γ_s kleiner 100 mN/m) durch Flüssigkeiten

mit einer Oberflächenspannung größer der kritischen - überhaupt zu vernachlässigen sein sollte (5, 32, 59, 131).
Die Messung der Randwinkel bei diesen Untersuchungen erfolgt 15 bis 20 Sekunden nach Aufsetzen des Tropfens.

4.2.1. Herstellung der Pulverpreßlinge, Bedeutung ihrer Porosität und Rauheit

Für die Messungen sind unporöse und glatte Oberflächen notwendig. Vor allem zwei Faktoren sollten die Eigenschaften des Pulverpreßlings hinsichtlich seiner Porosität und Oberflächenrauheit beeinflussen: die eingesetzte Korngröße und die Höhe des aufgewendeten Preßdrucks (28). Generell kommt eine Presse zur Herstellung von KBr- Preßlingen zum Einsatz.

4.2.1.1. Partikelgröße der Arzneistoffe

Zur Untersuchung, inwieweit die eingesetzte Korngröße eines Arzneistoffpulvers die Preßlingeigenschaften und damit den gemessenen Randwinkel beeinflußt, werden die Arzneistoffe gesiebt und in Korngrößenklassen (<80 µm und 200-800 µm) eingeteilt. Bei den hergestellten Preßlingen werden jeweils Ober - und Unterseite untersucht (verschiedene Preßdrücke und Lagerungsdauern).
Chloramphenicol:
Die Randwinkel der gröberen Fraktion liegen in allen Fällen geringfügig (bis zu 2 Grad) über denen der Kornfraktion kleiner 80 µm (Abb. 4). Dieser geringe Unterschied kann statistisch nur in zwei Fällen gesichert werden (t-Test, P = 0,05): Preßdruck $7{,}5 \cdot 10^8$ Pa, Lagerungsdauer 1d und $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa, Lagerungsdauer 5d. Preßlingunter - und oberseiten verhalten sich ähnlich. Allerdings zeigen mikroskopische Untersuchungen (Paraffinsuspension), daß auch in der "gröberen" Kornfraktion der Hauptanteil aus agglomeriertem Feingut besteht. Es ist daher durchaus

möglich, daß bei Verwendung reiner Kornfraktionen der Randwinkelunterschied deutlicher ausgeprägt ist.

Benzocain:

Benzocain zeigt bei einer Lagerungsdauer des Preßlings von nur einer Stunde keinen signifikanten Unterschied im Randwinkel, während nach einem Tag die Kornfraktion <80 µm deutlich höhere Benetzungswinkel als die Fraktion 200 - 280 µm aufweist (Abb. 5). Die Randwinkeldifferenz beträgt 2-4 Grad. Wie im Falle des Chloramphenicols zeigt allerdings auch hier die gröbere Fraktion unter dem Mikroskop hauptsächlich agglomerierten Feinanteil, so daß auch beim Benzocain an reinen, gröberen Kornfraktionen evtl. deutlichere Unterschiede im Randwinkel zu Wasser auftreten.

Phenacetin:

Im Falle des Phenacetins ist bei der Verwendung verschiedener gesiebter Kornfraktionen kein deutlicher Unterschied im Randwinkel gegen Wasser festzustellen. Lediglich bei Anwendung höherer Preßdrücke deutet sich für Preßlingunterseiten ein gewisses Ansteigen des Randwinkels für die gröbere Partikelfraktion an (Abb. 6).

Auch unter dem Mikroskop unterscheiden sich die gesiebten Kornfraktionen deutlich. Trotzdem werden keine signifikanten Randwinkelunterschiede gefunden.

Am Beispiel der hier verwendeten Arzneistoffe zeigt sich, daß der mittels Sessile Drop - Technik gemessene Randwinkel auch bei Verwendung relativ stark unterschiedlicher Kornfraktionen (fein und fein/grob) annähernd konstant bleibt. Die gefundenen Unterschiede von bis zu 4 Grad liegen zudem fast im Rahmen der Meßgenauigkeit.

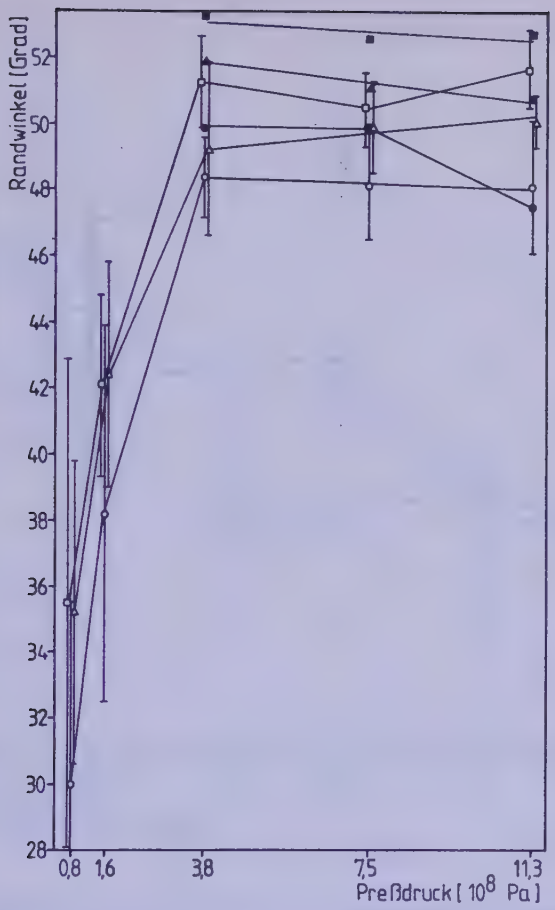


Abb. 4: Randwinkel von Chloramphenicol gegen Wasser in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Lagerungsdauern und Partikelgrößen. Temperatur 20 ± 1°C.
Lagerungsdauer: 1h (o), 1d (△), 5d (□)
volle Symbole: Partikelgröße 200 - 280 µm
leere Symbole: < 80 µm
Im Fall der Partikelgröße 200 - 280 µm wird für Preßdrücke kleiner $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Angabe von Randwinkeln verzichtet. Der Verlauf entspricht dem der Partikelgröße < 80 µm. Aus dem gleichen Grund wird bei dieser Partikelgröße auf die Angabe von Standardabweichungen verzichtet. Diese liegen für die eingezeichneten Winkel in einem Bereich von 0,9 bis 1,6.

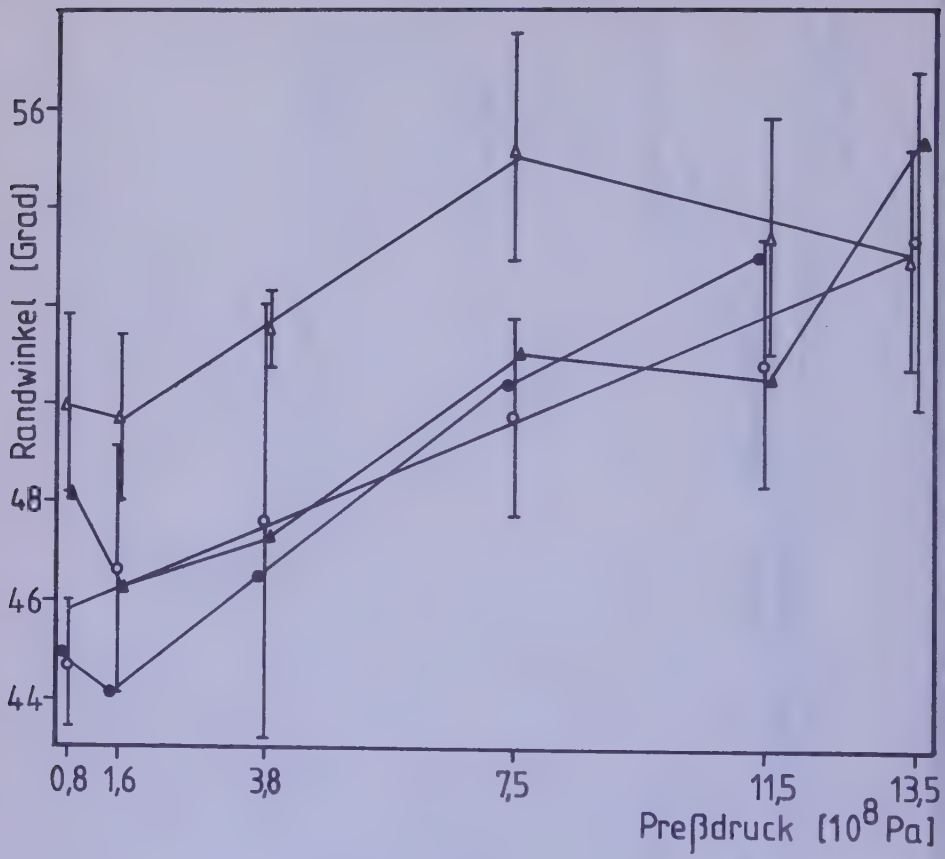


Abb. 5: Randwinkel von Benzocain gegen Wasser in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Lagerungsdauern und Partikelgrößen. Temperatur: 20 ± 1°C.
Lagerungsdauer: 1h (o), 1d (△).
volle Symbole: Partikelgröße 200 - 280 µm
leere Symbole: Partikelgröße < 80 µm
Im Fall der Partikelgröße 200 -280 µm wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Angabe von Standardabweichungen verzichtet. Diese liegen in einem Bereich von 1,1 bis 2,5.

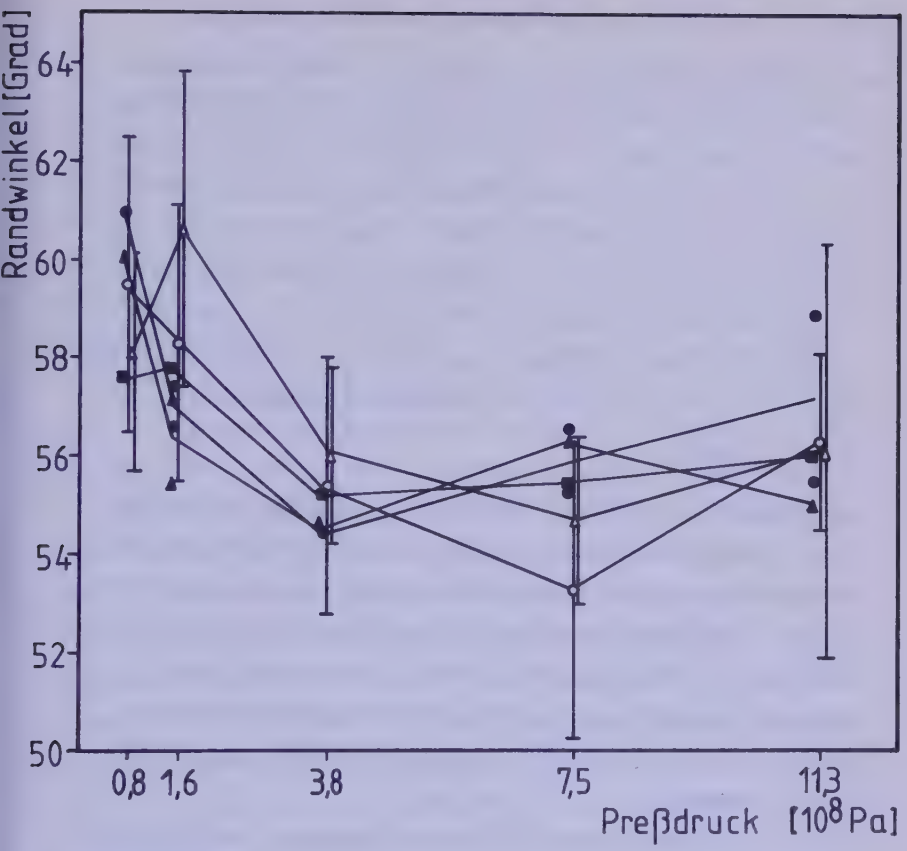


Abb. 6: Randwinkel von Phenacetin gegen Wasser in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Lagerungsdauern und Partikelgrößen. Temperatur: 20 ± 1°C.
Lagerungsdauer: 1h (o), 1d (△), 5d (□)
volle Symbole: Partikelgröße 200 - 280 µm
leere Symbole: Partikelgröße < 80 um
Im Fall der Partikelgröße 200 - 280 µm wird aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Angabe von Standardabweichungen verzichtet. Diese liegen in einem Bereich von 1,2 bis 3,6. Doppelbestimmungen: Wiederholungswert in weitem zeitlichen Abstand.

4.2.1.2. Vakuum bei der Herstellung der Pulverpreßlinge

Ein angelegtes Vakuum soll im Pulverbett eingeschlossene Luft entfernen, um ein Deckeln des Preßlings zu vermeiden. Der Einfluß dieser Maßnahme auf die Preßlingqualität wird am Beispiel CPA/Wasser untersucht. Dabei erfolgt jeweils Messung des Randwinkels mit der Zeit, die erhaltenen Kurven für die Preßlinge, die mit und ohne Vakuum hergestellt wurden, sind deckungsgleich.

Ein Anlegen von Vakuum kann also zur Sicherung der Preßlingqualität dienen, verändert aber zumindest in dem hier untersuchten Fall nicht den Wert des gemessenen Randwinkels.

4.2.1.3. Preßdruck

Ausschlaggebend zur Herstellung einer dem idealen Zustand möglichst nahekommenden glatten und unporösen Oberfläche des Pulverpreßlings ist der Preßdruck. Der Erfolg der hier angewandten Methode und die Reproduzierbarkeit der gemessenen Randwinkel hängen von der Schaffung einer ebenen Preßlingoberfläche ab, da Rauheit derselben und - als besonderer Fall von Rauheit - Porosität (28) den beobachteten Benetzungswinkel stark beeinflussen können (59).

Von vielen Autoren werden relativ hohe Preßdrücke bei der Herstellung der Pulverpreßlinge angegeben (4,5 (133) bis 6,0 Tonnen/cm^2 (15, 78) entsprechend 4,5 bzw. 6,0·10^8 Pa).

Elektronenmikroskopische Aufnahmen an einigen Arzneistoffen zeigen, daß einerseits mit steigendem Preßdruck die Rauheit der Preßlingoberflächen abnimmt, andererseits aber selbst bei Anwendung sehr hoher Drücke keine völlig ebenen Oberflächen erhalten werden (78). Ein hier nicht angewendetes Verfahren zur Schaffung nahezu idealer Flächen besteht in der Bedampfung einer absolut glatten Glasplatte mit Arzneistoff im Hochvakuum. Auf

diese Weise können von Rauheitseinflüssen freie Winkel ermittelt werden. Der Vergleich solcher Winkel mit denen auf Preßlingen bestimmten kann näheren Aufschluß über Rauheitseinflüsse auf den gemessenen Randwinkel geben und vorliegende Preßlingoberflächenunebenheiten deutlich machen.

Rauheit ist somit einer der wesentlichen Gründe für das Auftreten von Hystereseerscheinungen. Nach Vorstellung von Wenzel sollte mit abnehmender Oberflächenrauheit im Falle wahrer Randwinkel mit Werten kleiner 90 Grad der Benetzungswinkel zunehmen (59, 119). In vielen Fällen versagt diese Beziehung (56, 59). Johnson und Dettre (59) leiteten an Hand eines Modells Beziehungen zwischen beobachtetem Randwinkel und Rauheit ab, die gut mit experimentellen Daten korrelieren. Demnach steigert Rauheit den Wert des voranschreitenden Randwinkels und senkt den Wert des sich zurückziehenden. Andererseits können sich Oberflächenunebenheiten wie Kapillaren auswirken, wodurch ab einer gewissen Rauheit der Randwinkel wieder abnehmen kann. Damit kann eine Erhöhung des Preßdrucks sowohl den voranschreitenden Randwinkel erniedrigen (Oberflächenglättung) als auch erhöhen (Abnahme von Kapillaren). In Extremfällen kann bei einer "kritischen Rauheit" spontanes Spreiten auftreten (59).

Während Zografi und Tam (133) bei ihren Untersuchungen keine signifikante Abhängigkeit des Randwinkels vom angewendeten Preßdruck beobachteten, stellten Fell und Efentakis (28) einen Einfluß des Preßdrucks auf den gemessenen Randwinkel fest, der allerdings je nach verwendetem Arzneistoff unterschiedliche Auswirkungen besitzt. Weitere diesbezügliche Untersuchungen erweisen sich damit als notwendig.

Chloramphenicol:

Die gefundenen Ergebnisse zeigen statistisch gesichert (t-Test, P = 0,05), daß bis zu einem Preßdruck von ca. $4 \cdot 10^8$ Pa die gemessenen Randwinkel stark anwachsen (Abb. 4). Ausschlaggebend für dieses Verhalten ist die hohe Porosität der Preßlinge bei tiefen Preßdrücken. Die aufgesetzten Tropfen werden durch Kapillarkräfte in den Preßling eingesaugt, die gemessenen Höhen und daraus folgend Randwinkel sind damit zu niedrig. Bei Erreichen eines Preßdrucks von ca. $4 \cdot 10^8$ Pa ändert sich dieses Verhalten schlagartig, da der Druck nun ausreicht, nur wenig poröse Oberflächen zu schaffen. Eine weitere Erhöhung des Drucks beeinflußt den Randwinkel nicht mehr.

Die verwendete Chloramphenicolkornfraktion zeigt unter dem Mikroskop sehr feine Partikel, die sich einer Komprimierung stark widersetzen, so daß erst bei Aufbietung relativ hoher Drücke unporöse Komprimate entstehen.

Ein ähnliches Verhalten wie das hier untersuchte Chloramphenicol zeigt Acetylsalicylsäure mit einer Partikelgröße von 45 - 63 µm bei Fell und Efentakis (28). Auch das Verhalten von Benzocain (s.u.) sowie von Theophyllin läßt sich mit dem des Chloramphenicols vergleichen. Künstlich mit Sandpapier gerauhte Theophyllinpreßlinge ergeben im Vergleich zu glatten Preßlingen niedrigere Randwinkel.

Benzocain:

Mit zunehmendem Preßdruck steigen die gemessenen Randwinkel statistisch gesichert (t-Test, P = 0,05) im Bereich 1,5 bis $8 \cdot 10^8$ Pa um ca. 5 Grad an (Abb. 5).

Ursache hierfür könnte der relativ niedrige Schmelzpunkt des Benzocains (88 - 90°C) sein, der dazu führt, daß mit steigendem Preßdruck die Substanz zumindest teilweise zu sintern beginnt.

So wird einerseits die Oberfläche des Pulverpreßlings zwar immer glatter - was nach Johnson und Dettre (59) zu sinkenden Randwinkeln führen sollte -, andererseits verschwinden durch den zunehmenden Preßdruck gleichzeitig aber auch Kapillaren. Letzteres scheint im hier vorliegenden Fall zu dominieren, so daß der Randwinkel ansteigt.

Phenacetin:

Im Falle von Phenacetin sinkt der Randwinkel - auf Preßlingunterseiten gemessen - bei allen eingesetzten Korngrößen und bei verschiedenen Lagerungsdauern durch Erhöhen des Preßdrucks von ca. 0,8 auf 4 bis $8 \cdot 10^8$ Pa um ungefähr 5 Grad auf einen Endwert ab. Dabei erreicht die gröbere Kornfraktion schon bei niedrigen Drücken ($4 \cdot 10^8$ Pa) den Randwinkelendwert (Abb. 6). Das hier beobachtete Verhalten entspricht unter der Voraussetzung, daß der nach einem Vorrücken des aufgesetzten Tropfens resultierende Winkel gemessen wird, den Ausführungen von Johnson und Dettre (59). Dabei wirkt sich auch die bessere Verpreßbarkeit gröberer Pulver im Vergleich zu sehr feinen Kornfraktionen aus, die offensichtlich auch zu einer ebeneren Oberfläche des Preßlings führt. Fell und Efentakis (28) finden bei ihren Untersuchungen allerdings mit zunehmendem Preßdruck erstaunlicherweise eine Zunahme des Randwinkels von Phenacetin gegen Wasser.

Weitere Untersuchungen mit Salicylamidpreßlingen, die auf einer Exzentertablettenpresse hergestellt sind, zeigen ein ähnliches Verhalten wie das hinsichtlich seiner Benetzungseigenschaften verwandte Phenacetin: Die "weichen" Preßlinge, d.h. mit niedrigem Preßdruck hergestellte (Bruchfestigkeit ca. 1-3 kg), besitzen signifikant höhere Randwinkel als "harte" Preßlinge (Bruchfestigkeit ca. 6-8 kg, Bruchfestigkeitsprüfer, Erweka, Heusenstamm).

Auch auf glatten bzw. künstlich mit Sandpapier gerauhten Salicylamidpreßlingen, die bei einem Preßdruck von $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa hergestellt werden, ist ähnliches Verhalten zu beobachten: Die unebenere Oberfläche des gerauhten Preßlings ergibt weit höhere Randwinkel (85 Grad verglichen mit 70 Grad glatter Preßlinge).
Es deutet sich damit insgesamt gesehen an, daß abnehmende Rauheit der Preßlingoberfläche bei schlecht benetzbaren Substanzen (Phenacetin, Salicylamid) ebenfalls abnehmende Randwinkel mit sich bringt (starker Einfluß der Oberflächenrauheit). Dagegen nimmt bei relativ gut benetzbaren Substanzen (Chloramphenicol, Theophyllin, Benzocain) mit abnehmender Rauheit (höhere Herstellungspreßdrücke) der Randwinkel zu (überwiegender Einfluß der Kapillarität).
Es wird deutlich, daß zur Schaffung von Preßlingen mit ausreichender Oberflächenqualität hohe Preßdrücke erforderlich sind. Insgesamt betrachtet streben die hier untersuchten Substanzen bei höheren Drücken einem annähernd konstanten Benetzungswinkelendwert entgegen. Für die folgenden Untersuchungen wird daher ein Preßdruck von $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa festgelegt, um nicht abschätzbaren Einflüssen des Preßdrucks auf den gemessenen Winkel zu entgehen.
Differentialthermoanalytische Untersuchungen[+] an einigen Arzneistoffen (Phenazon, Theophyllin, Salicylamid, CPA, CPB) zeigen bei diesem Preßdruck keine Änderung im Thermogramm, so daß evtl. Modifikationsänderungen, die wiederum den jeweils gemessenen Randwinkel beeinflussen können, unwahrscheinlich sind.

[+]Herrn Prof. Dr. Wulff vom Institut für Organische Chemie der Universtiät Düsseldorf danke ich für die Bereitstellung des verwendeten Thermal Analyzer 990, Du Pont, Bad Nauheim

Aus Gewicht, Höhe und Durchmesser der mit $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa hergestellten Preßlinge von CPA, Salicylamid, Theophyllin und Phenazon wird unter Zuhilfenahme der wahren Dichte der einzelnen Arzneistoffe die ungefähre Porosität der Preßlinge berechnet (Tab. 4).

Tab. 4: Porosität von Arzneistoffpreßlingen (%)

Arzneistoff	$\bar{x}$	Variationsbreite	n
CPA	-4	-10 - +2	3
Salicylamid	6	0 - +9	14
Theophyllin	0	-5 - +4	3
Phenazon	4	0 - +8	3

Anfallende negative Werte sind auf die Ungenauigkeit des Verfahrens zurückzuführen.
Trotz der relativ ungenauen Schätzung der Porositäten wird deutlich, daß diese bei einem Preßdruck von $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa sehr niedrig liegen und von daher den gemessenen Randwinkel kaum beeinflussen sollten. Dies wird auch bei einer Auftragung gemessener Randwinkel gegen die Zeit deutlich: Der Benetzungswinkel nimmt mit der Zeit nur geringfügig ab (3 - 6 Grad/min) (Abb. 7), so daß das Eindringen der Flüssigkeit in Kapillaren praktisch keine Rolle mehr spielt (s. 4.2.3.6.).

4.2.1.4. Einwaage

Der Einfluß der Einwaage an Arzneistoffpulver bei gegebenem Preßdruck ($11{,}3 \cdot 10^8$ Pa) auf den gemessenen Randwinkel wird an den Beispielen Theophyllin und Salicylamid untersucht (Abb. 8).

Im Falle des Salicylamids wird der Randwinkel nicht beeinflußt, bei Theophyllin steigt er mit zunehmender Einwaage leicht an. Da - wie Messungen zeigen - die Porosität in beiden Fällen

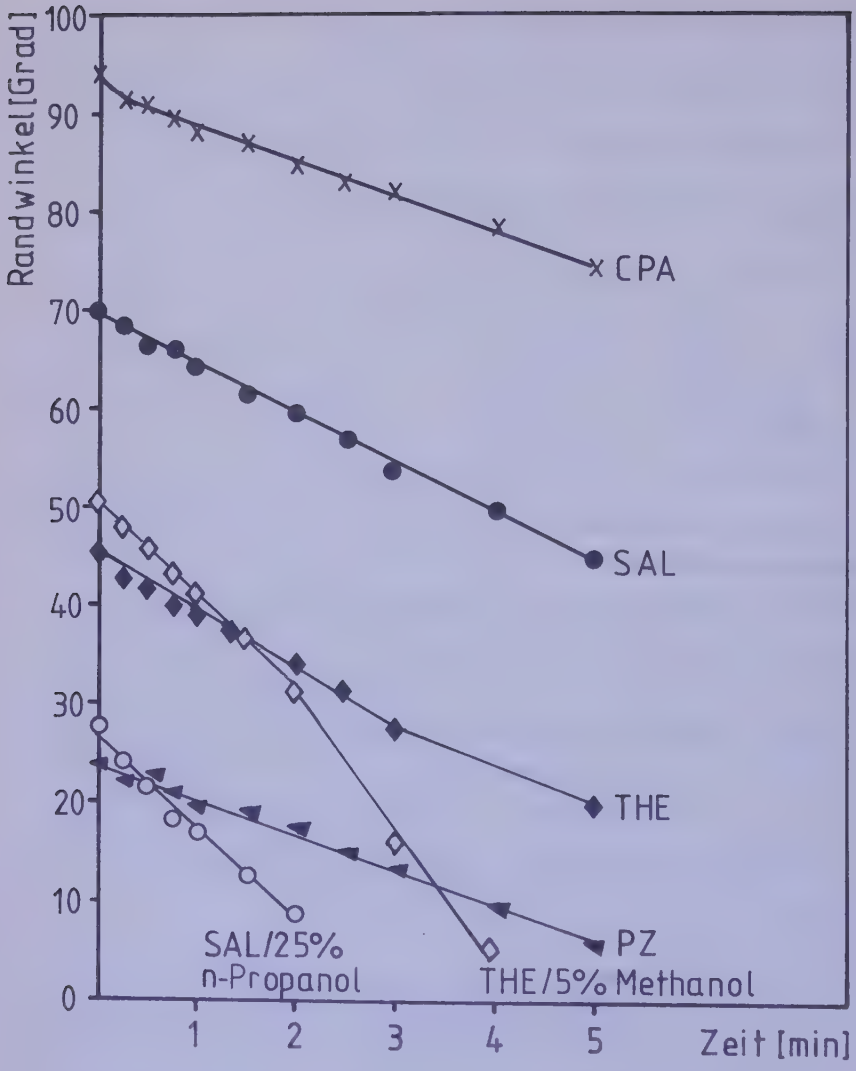


Abb. 7: Randwinkel verschiedener Arzneistoffe gegen Wasser in Abhängigkeit des Meßzeitpunkts. Temperatur: 20 ± 1°C. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Angabe von Standardabweichungen verzichtet. Diese liegen in einem Bereich von 0,8 bis 3,4. Messungen auf jeweils einem Preßling, n=5.

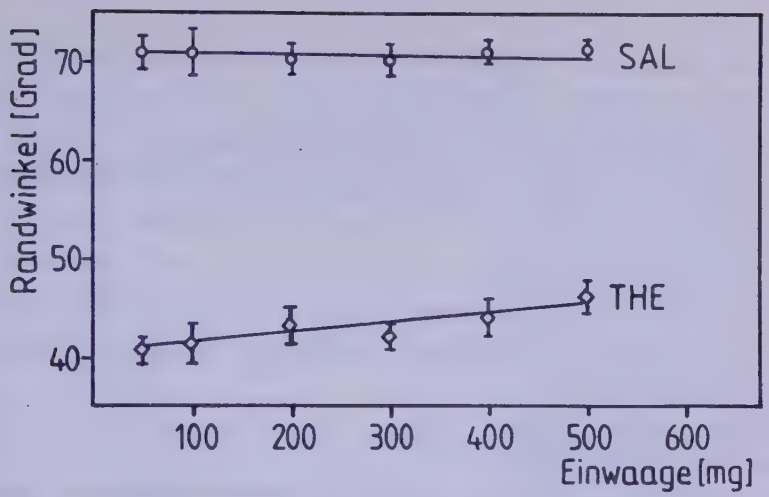


Abb. 8: Randwinkel in Abhängigkeit der Einwaage. Messung auf jeweils einem Preßling, n=6 bis 8. Temperatur: 20 ± 1°C.

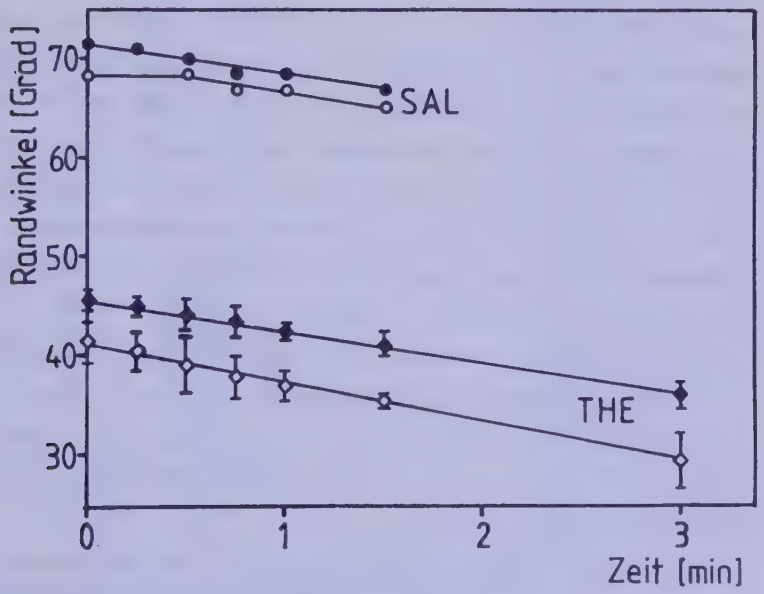


Abb. 9: Randwinkel in Abhängigkeit des Meßzeitpunkts bei verschiedenen Einwaagen. Temperatur: 20 ± 1°C.
● = 500 mg; o = 400 mg; jeweils Einzelwert
◆ = 500 mg; ◇ = 100 mg; jeweils Mittelwert, Standardabweichung, n=5.

mit zunehmender Einwaage abnimmt, scheint die Qualität der Preßlingoberflächen ausschlaggebend zu sein, die sich im Falle des Theophyllins offensichtlich noch etwas verbessert. Dies zeigt auch die Abnahme des Randwinkels mit der Zeit (Abb. 9). Bei beiden Arzneistoffen ist diese praktisch unbeeinflußt von der Einwaage, was auf die in allen Fällen niedrige Porosität hinweist.

Starke Beeinflussungen der gemessenen Randwinkel durch die Höhe der Einwaage sind somit bei dem hier angewendeten Preßdruck kaum zu erwarten.

4.2.2. Substanzeigenschaften

Die Preßlingqualität kann sehr von substanzspezifischen Eigenschaften abhängen (vgl. hierzu auch 4.2.6.). So ist z.B. nicht bei jedem Arzneistoff die Direktverpreßbarkeit des Pulvers gegeben. Extrembeispiele sind die hier verwendeten Chargen von Griseofulvin, Hydrocortisonacetat und CPB. Während die Preßlinge der erstgenannten Arzneistoffe nach dem Ausstoßen aus der Matrize wahrscheinlich infolge elastischer Rückformungsprozesse zerspringen, sind CPB - Preßlinge wegen hoher Adhäsion zum Metallstempel nicht ohne Beschädigung der Oberfläche von diesem ablösbar. Eine gewisse Adhäsion zum Metallstempel zeigen auch die hier verwendeten Chargen von CPA und Theophyllin.

Brechen und Deckeln der Preßlinge ist z.T. in den Fällen Diphenylhydantoin, Phenacetin, Chloramphenicol, Aminophenazon, Phenazon und Coffein zu beobachten. Es können zwar glatte Preßlingoberflächen erhalten werden, jedoch bleibt die Qualität des Preßlings häufig eingeschränkt (Risse, Sprünge).

Trotz hoher Preßdrücke ist im Falle des Sulfanilamids kein Preßling mit ausreichend niedriger Porosität herzustellen, so daß die Randwinkelbestimmung wegen der sehr rasch in den Preßling

eingesaugten Tropfen relativ ungenau ist.
Benzocain neigt - wahrscheinlich wegen des niedrigen Schmelzpunktes - dazu, unter Druck plötzlich zu schmelzen. Eine solche Tendenz ist auch bei Salicylamid zu beobachten. Arzneistoffe wie Phenacetin, 4-Hydroxibenzoesäurepropylester und Diphenylhydantoin laden sich durch die mechanische Vorbehandlung der Pulver (Siebung) elektrostatisch auf, was zu Schwierigkeiten beim Aufsetzen der Tropfen führt.
Besonders gut verpreßbar und mittels Sessile Drop - Methode problemlos zu messen sind von den hier untersuchten Arzneistoffen CPA, Kavain, Salicylamid, Paracetamol, Theophyllin, Aminophenazon, Phenazon und Coffein.
Die Eignung einer Substanz hängt allerdings u.a. von der verwendeten Charge ab. So beeinflussen z.B. die jeweils vorliegende Modifikation oder der Kristallhabitus, die beide durch den Herstellungsprozeß der Substanz bestimmt sind, den Benetzungswinkel. Daher zeigt z.B. Polyethylen, das in Kontakt mit Luft kristallisierte, eine kritische Oberflächenspannung von 36 mN/m, während an der Grenzfläche zu Gold kristallisiertes eine von 70 mN/m aufweist (63).

4.2.3. Einfluß der Versuchsbedingungen

Verschiedene Versuchsbedingungen können auf die Größe der auf Arzneistoffpreßlingen bestimmten Randwinkel Einfluß nehmen. Dazu gehören insbesondere Tropfengröße, Flächenauswahl, Lagerungszeit, Temperatur und Luftfeuchtigkeit, die Art der verwendeten Lösung (Wasser bzw. gesättigte Arzneistofflösung) sowie der Meßzeitpunkt. Sie werden im folgenden untersucht.

4.2.3.1. Tropfengröße

In der Literatur finden sich viele Hinweise auf mit abnehmender Tropfengröße kleiner werdende Randwinkel (40, 49). Good und Koo (40) führen ihre diesbezüglichen Ergebnisse auf hydrophile Verunreinigungen in den Substanzen zurück, die ab einem bestimmten kritischen Radius eine "Pseudo-Dreiphasenlinien-Spannung" erzeugen, so daß eine Tendenz zur spontanen Ausdehnung des Tropfens entsteht.

Die von Herzberg und Marian (49) gefundene direkte Beziehung zwischen Tropfengröße und Randwinkel dürfte darauf zurückzuführen sein, daß bei sukzessiver Steigerung der Tropfengröße der voranschreitende Winkel, bei sukzessiver Verkleinerung des Tropfenvolumens der zurückschreitende Winkel gemessen wurde.

Eine Verfälschung des Randwinkels zu niedrigeren Werten tritt auf, wenn dieser bei großen Tropfen (größer 10 µl) aus Höhe und Radius berechnet wird (Gl. 1), wogegen der direkt gemessene Randwinkel bei allen untersuchten Volumina (10 - 50 µl) konstant bleibt (129). Mack (82) beobachtete, daß erst ab einem Tropfenvolumen kleiner 5 µl konstante Randwinkel durch Berechnung resultieren. Von den meisten Autoren (59, 129) wird dieser Effekt auf eine Verformung des Tropfens durch die Schwerkraft zurückgeführt. Erst mit sehr kleiner Tropfengröße nähert sich die Form des Tropfens einer Kugel an (104), so daß Gl. 1 Gültigkeit besitzt. Zur Erzielung einer ausreichenden Genauigkeit werden daher kleine Tropfenvolumina zwischen 5 und 20 µl gefordert (15, 28, 32, 132).

Im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchungen wird ein Tropfenvolumen zwischen 1,5 und 4 µl mittels Mikroliterspritze festgelegt. Dabei ist auch hier mit steigendem Tropfenvolumen eine Tendenz zu niedrigeren Randwinkeln, berechnet aus Höhe und Ra-

dius, zu beobachten (vgl. 129).

4.2.3.2. Ober- bzw. Unterseite des Preßlings

Bestimmt man die Randwinkel auf der Oberseite eines auf einer Exzenterpresse hergestellten Preßlings und vergleicht mit dem auf der Unterseite bestimmten Winkel, so zeigt sich in den meisten Fällen ein Unterschied um einige Grade. Ursache dafür ist die verschiedene Beschaffenheit von Ober- und Unterseite der auf Exzenterpressen hergestellten Preßlinge: Die Härte auf der Oberseite (am beweglichen Stempel) ist größer als auf der Unterseite (Auflagefläche auf festem Unterstempel, Druckminderung infolge Reibungsverlust und aufgrund von Partikeldeformation in Richtung Preßlingunterseite zunehmende elastische Gegenkräfte). Aus diesem Grund legten sich auch Liao und Zatz (78) bei ihren Randwinkelbestimmungen an Preßlingen auf eine Seite fest.

Untersucht wird hier der Einfluß der Verwendung von Ober- oder Unterseite eines Preßlings (verschiedene Preßdrücke, Lagerungsdauern und Korngrößen). Als Unterseite der auf der KBr - Presse hergestellten Komprimate wird die dem ausgeübten Druck zugewandte Seite (größere Härte) bezeichnet, als Oberseite die dem Druck abgewandte (geringere Härte).

Chloramphenicol:

Im Falle des Chloramphenicols liegen die auf den Preßlingunterseiten bestimmten Randwinkel bei Preßdrücken von und größer $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa um ca. 3 Grad höher als die der Oberseite (Abb. 10). Eine Aussage für kleinere Preßdrücke kann wegen der zu hohen Porosität der Preßlinge nicht gemacht werden. Eine Erklärung für dieses Verhalten der verschiedenen Preßlingseiten ist die unterschiedliche Qualität der Preßlingoberflächen und evtl. auch eine

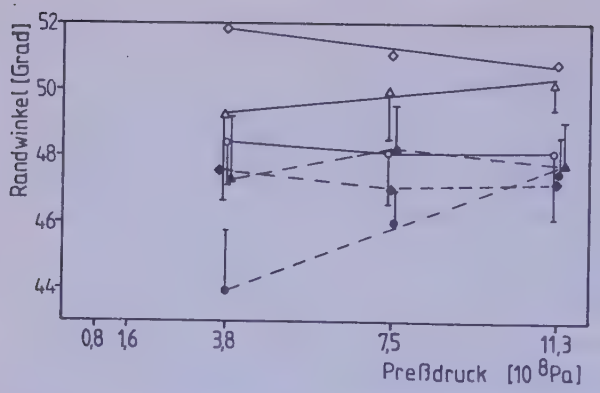


Abb. 10: Randwinkel von Chloramphenicol in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Preßlingseiten.
o = Lagerungsdauer 1h, Partikelgröße< 80 µm
△ = Lagerungsdauer 1d, Partikelgröße< 80 µm
◇ = Lagerungsdauer 1d, Partikelgröße 200 - 280 µm
volle Symbole: Oberseite; leere Symbole: Unterseite
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Standardabweichung einseitig bzw. für die Partikelgröße 200 - 280 µm nicht angegeben. Letztere liegt in vergleichbarer Größenordnung wie die der Partikelgröße< 80 µm. Lagerungsdauern von 5d zeigen die gleiche Tendenz wie die vorliegenden Daten.

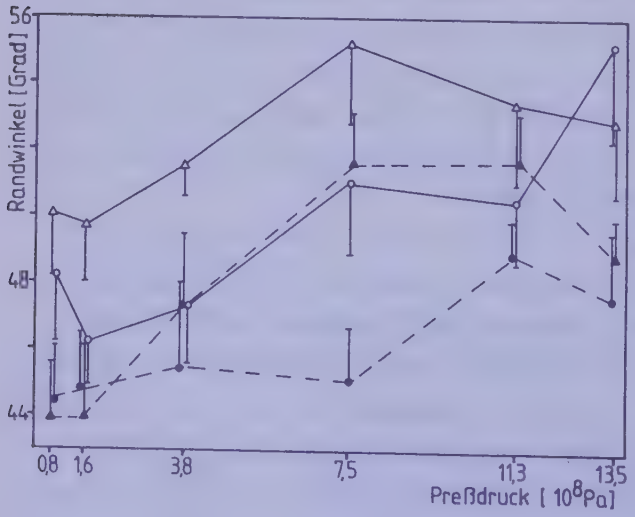


Abb. 11: Randwinkel von Benzocain in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Preßlingseiten. Lagerungsdauer: 1d.
o = Partikelgröße 200 - 280 µm; △ = Partikelgröße< 80 µm
volle Symbole: Oberseite; leere Symbole: Unterseite
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Standardabweichung einseitig angegeben. Andere Lagerungsdauern ergeben prinzipiell ähnliche Beziehungen.

verschieden starke mechanische Aktivierung der Substanz auf Ober- und Unterseite, die aus den unterschiedlichen Preßdrücken resultiert (53, 54) und von der anzunehmen ist, daß sie die Benetzbarkeit dieses Stoffes beeinflußt. Spätere Wiederholungen, bei denen auf Preßlingen, die mit einem Preßdruck von $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa (Lagerungsdauer: 1 Tag) hergestellt waren, der Randwinkel zeitabhängig bestimmt wurde, zeigten exakt gleiche Werte.

Benzocain:

Wie bei Chloramphenicol deutet sich auch beim Benzocain an, daß die auf Preßlingoberseiten bestimmten Randwinkel um ca. 3 bis 5 Grad niedriger liegen (Abb. 11).

Phenacetin:

Ein deutlicher Unterschied - wie er im Falle von Chloramphenicol und Benzocain zu beobachten ist - wird im Falle des Phenacetins nicht gefunden (Abb. 12). Möglicherweise reichen bei dieser Substanz schon vergleichsweise tiefere Preßdrücke aus, um auf beiden Preßlingseiten gleiche Qualität der Oberfläche zu erzeugen.

Bei allen drei Substanzen sind die Befunde hinsichtlich der auf Ober- bzw. Unterseiten von Preßlingen gemessenen Randwinkel unabhängig von der jeweils eingesetzten Partikelgröße, der Lagerungsdauer der Preßlinge und dem aufgewendeten Preßdruck.

4.2.3.3. Lagerungsdauer der Preßlinge

Lerk, Schoonen und Fell (75) fanden eine starke Abhängigkeit des gemessenen Randwinkels von Acetylsalicylsäure, die einem Mahlprozeß unterworfen wurde, von der Lagerungszeit der Proben bis zur Messung. Der Randwinkel fiel mit zunehmender Zeit deutlich bis auf Werte mechanisch nicht vorbehandelter Proben ab (106 auf 77 Grad). Ob eine verschieden lange Lagerung nach der mechanischen

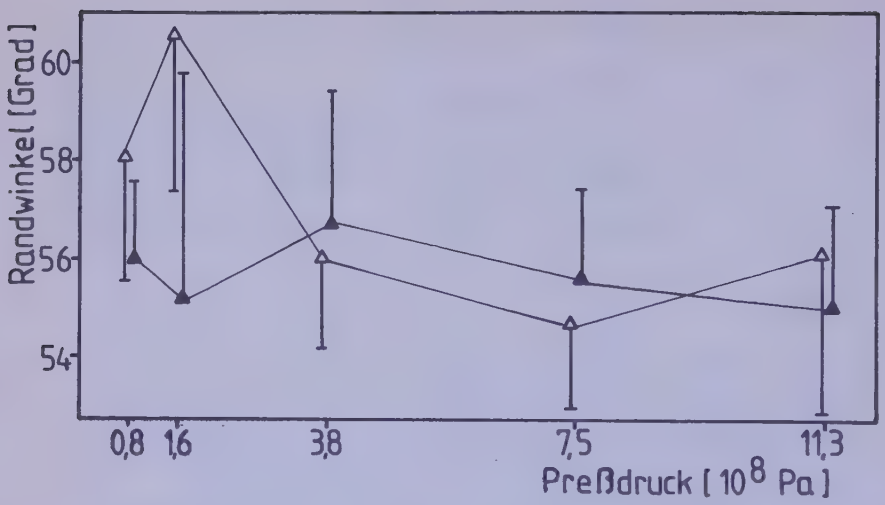


Abb. 12: Randwinkel von Phenacetin in Abhängigkeit des Preßdrucks bei verschiedenen Preßlingseiten.
Lagerungsdauer: 1d, Partikelgröße: < 80 µm.
volle Symbole: Oberseite; leere Symbole: Unterseite.
Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die Standardabweichung einseitig angegeben. Andere Lagerungsdauern und Partikelgrößen ergeben prinzipiell ähnliche Beziehungen.

Belastung durch das Verpressen auch einen Einfluß auf den gemessenen Randwinkel nimmt, wird an den Arzneistoffen Chloramphenicol, Benzocain und Phenacetin untersucht.

Chloramphenicol:

Bei Preßdrücken oberhalb von $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa zeigt sich in allen untersuchten Fällen deutlich eine Abhängigkeit des gemessenen Randwinkels von der Lagerungszeit (Abb. 4): Mit zunehmender Lagerung steigt der Benetzungswinkel an - innerhalb von 5 Tagen um ca. 5 Grad. Der Randwinkelanstieg ist für beide eingesetzten Kornfraktionen bei einem Preßdruck von $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa signifikant (t-Test, $P = 0{,}01$, vgl. Tab. 5). Für die Partikelgröße kleiner 80 µm (Preßlingunterseiten) ergibt sich eine lineare Beziehung, wenn

man den Randwinkel gegen den Logarithmus der Lagerungszeit aufträgt (Abb. 13). Im Fall der Oberseiten und der Partikelgröße 200 - 280 µm ist diese lineare Beziehung nicht über den gesamten Zeitraum gegeben.

Tab. 5: Randwinkel auf Chloramphenicolpreßlingen in Abhängigkeit von der Lagerungszeit (verschiedene Korngrößen und Preßlingseiten), Mittelwerte (Standardabweichung), n mindestens 8, für jede Lagerungszeit werden neue Preßlinge verwendet

Korngröße <80 µm	5min	1h	1d	5d
Unterseite	46,2(3,0)	48,1(2,0)	50,2(0,8)	51,7(1,2)
Oberseite	43,4(2,9)	47,5(1,0)	47,6(1,4)	49,9(0,5)
Korngröße 200-280 µm				
Unterseite	47,8(2,3)	47,5(1,6)	50,8(0,9)	52,9(0,8)
Oberseite	44,7(3,2)	45,1(1,6)	47,2(1,5)	50,0(0,9)

Benzocain:

Mit zunehmender Lagerungsdauer deutet sich ein Ansteigen der gemessenen Randwinkel an (Abb. 14). Der durchschnittliche Randwinkelanstieg während der Lagerung des Preßlings beträgt 4 bis 5 Grad, wobei dieser je nach Preßdruck und Partikelgröße nicht einheitlich verläuft.

Phenacetin:

Nach Lagerungszeiten von einer Stunde, einem Tag und 5 Tagen ist kein signifikanter Unterschied im gemessenen Randwinkel festzustellen (Abb. 15).

Diese unterschiedliche Zeitabhängigkeit ist bei Festlegung der Versuchsbedingungen zu berücksichtigen.

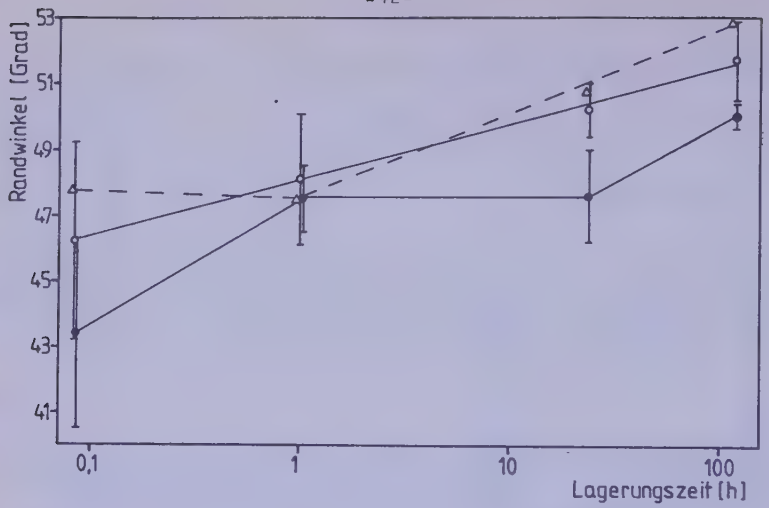


Abb. 13: Randwinkel von Chloramphenicol in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer (Preßdruck: $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa).
△ = Partikelgröße 200 -280 µm (aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne Angabe der Standardabweichung)
o = Partikelgröße < 80 µm
volle Symbole: Oberseite, leere Symbole: Unterseite.

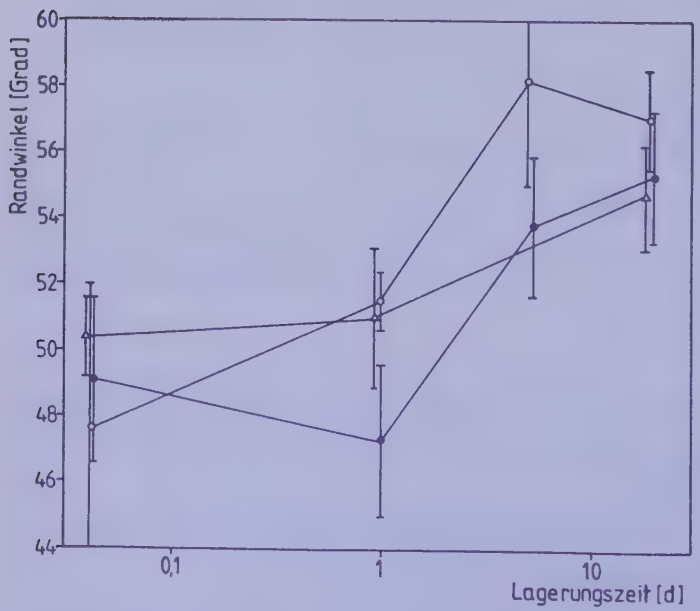


Abb. 14: Randwinkel von Benzocain in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer.
o = < 80 µm; $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa; Unterseite
● = < 80 µm; $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa; Oberseite
△ = 200 - 280 µm; $7{,}5 \cdot 10^8$ Pa; Unterseite

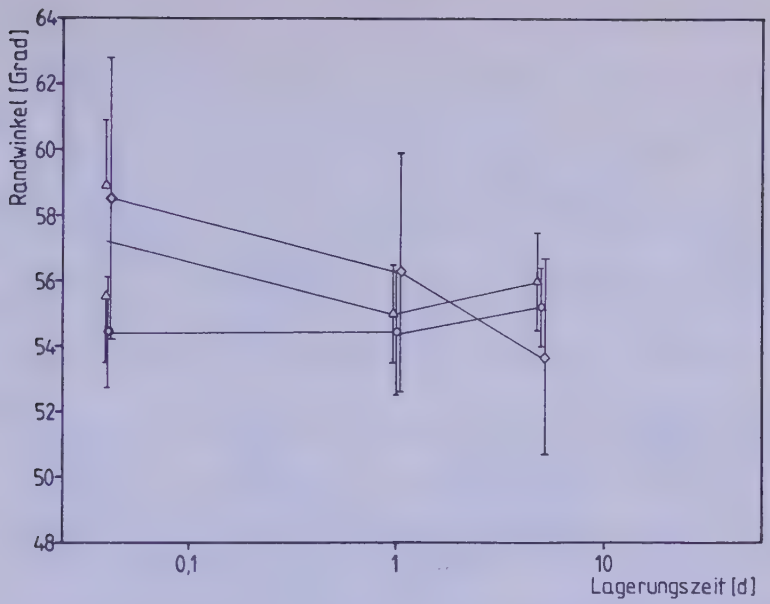


Abb. 15: Randwinkel von Phenacetin in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer (Partikelgröße: 200 - 280 µm).
o = $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa, Unterseite; ◇ = $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa, Oberseite
△ = $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa, Unterseite; (einseitige Angabe der Standardabweichung bei Doppelbestimmung für Randwinkel nach 1h).

4.2.3.4. Temperatur und Luftfeuchtigkeit

Temperatur:

Da die Oberflächenspannungen von Flüssigkeiten z.T. stark temperaturabhängig sind und auch ein Einfluß der Temperatur auf die Festkörperoberflächenspannung und die Grenzflächenspannung zwischen Feststoff und Flüssigkeit wahrscheinlich ist, sollte eine relativ ausgeprägte Abhängigkeit des Benetzungswinkels von der Temperatur zu erwarten sein. In der Literatur finden sich dagegen in den meisten untersuchten Fällen nur geringe oder gar keine Abhängigkeiten (59, 94, 95, 110), wobei die ggf. angegebenen Temperaturkoeffizienten Grad/°C positive als auch negative Werte annehmen können.

Wegen dieser unklaren Zusammenhänge wird in dieser Arbeit der

Temperatureinfluß untersucht. Dabei erfolgt die Temperaturänderung im Hinblick auf Aussagen zur Reproduzierbarkeit der Randwinkelbestimmung bei wechselnder Raumtemperatur nur um wenige Grade (19,5 bzw. 23°C). Als Beispiel dient Phenacetin, Siebfraktion 200 - 280 µm, Lagerungsdauer 1 Tag, bei verschiedenen Preßdrücken komprimiert (Abb. 16). Die Benetzungswinkel zeigen keinen Unterschied. Es wird angenommen, daß auch für andere Arzneistoffe eine starke Temperaturabhängigkeit des jeweiligen Randwinkels nicht gegeben ist.

Luftfeuchtigkeit:

Ein Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf den gemessenen Randwinkel ist über eine Veränderung der Oberflächenspannung des Feststoffes durch Adsorption von Wasserdampf an dessen Oberfläche denkbar, die bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchten verschieden stark ausgeprägt ist. Dabei ist zu erwarten, daß das Ausmaß der Wasserdampfadsorption von der Hydrophilie des jeweiligen Arzneistoffes abhängt.

Untersucht wird der Einfluß geringer Schwankungen der relativen Luftfeuchte am System Benzocain, Korngröße kleiner 80 µm, Lagerungsdauer 1 Tag, Temperatur 20 $\pm$ 1°C bei unterschiedlichen Preßdrücken (Abb. 17). Mit Benzocain wird ein mäßig hydrophober Arzneistoff (Randwinkel gegen Wasser: 60,6 Grad, vgl. Tab. 9) verwendet.

Bei Erhöhung der relativen Luftfeuchtigkeit um ca. 10% deutet sich ein geringfügiger Anstieg des Randwinkels an, statistisch läßt er sich allerdings mittels t-Test wegen der in Anbetracht der geringen nachzuweisenden Unterschiede zu hohen Standardabweichungen der einzelnen Meßwerte nicht absichern. Aufgrund dieser Beobachtungen wird angenommen, daß trotz Raumklimatisierung auftretende geringfügige Schwankungen der relativen Luftfeuchtig-

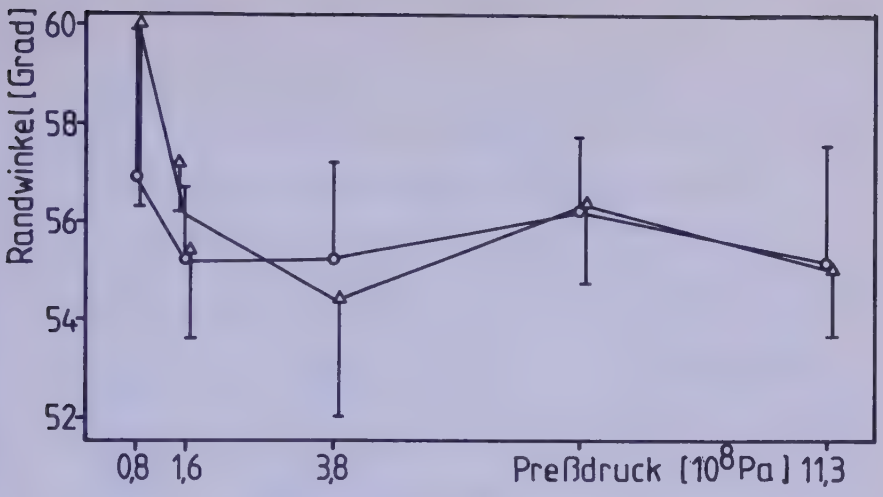


Abb. 16: Einfluß geringer Temperaturschwankungen auf den Randwinkel von Phenacetin. Partikelgröße 200 - 280 µm, Lagerungsdauer: 1d, Unterseite. o = 20°C; Δ = 23°C. Standardabweichungen einseitig angegeben.

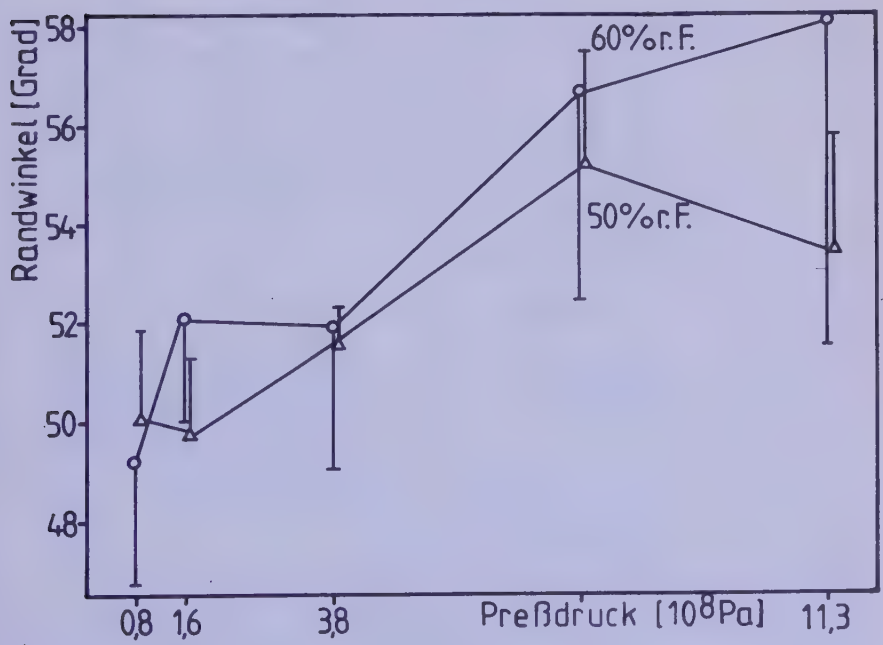


Abb. 17: Einfluß geringer Schwankungen der relativen Luftfeuchtigkeit auf den Randwinkel von Benzocain.
Partikelgröße: < 80 um, Lagerungsdauer: 1d, Unterseite.
Standardabweichungen einseitig angegeben.

keit (±5%) auch bei der Untersuchung anderer Wirkstoffe keinen deutlichen Einfluß auf die jeweiligen Meßwerte besitzen.

4.2.3.5. Wirkstofffreie bzw. wirkstoffgesättigte Netzlösungen

Um den Einfluß der Sättigung der netzenden Lösung mit dem jeweiligen Arzneistoff auf den Randwinkel zu untersuchen, werden an 7 unterschiedlich gut mit Wasser benetzbaren Arzneistoffen die Benetzungswinkel gegen Wasser einerseits und gegen die jeweils gesättigte wäßrige Lösung andererseits bestimmt. Ergänzt werden diese Untersuchungen durch den Vergleich der Randwinkel auf Salicylamid gegen verschiedene Gemische von Methanol und Dioxan mit Wasser ohne den Arzneistoff bzw. damit gesättigt (Tab. 6 bzw. Abb. 18)

Tab. 6: Randwinkel einiger Arzneistoffe gegen ihre gesättigte wäßrige Lösung, gegen Wasser und gegen Wasser/Isopropanol - Gemische mit einer Oberflächenspannung der jeweiligen gesättigten wäßrigen Lösungen (Preßdruck $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa, Lagerungsdauer 1 Tag, Unterseite des Preßlings, Korngröße < 80 µm, 20 ± 1°C, Zeitpunkt der Messung: sofort nach Aufsetzen des Tropfens), $\bar{x}$ (±s), n mindestens 8, Preßlingzahl: mindestens 2

Arzneistoff	Winkel gegen gesättigte wäßrige Lösung	Winkel gegen Wasser	Winkel gegen Wasser/Isopropanol - Gemisch (wirkstofffrei, Oberflächenspannung wie wirkstoffgesättigte Lösung)
CPA	93,4 (3,3)	93,3 (2,1)	
Kavain	71,6 (3,0)	71,4 (2,6)	
Salicylamid	80,0 (1,7)	68,9 (3,3)	78
Phenacetin	75,2 (2,9)	65,6 (5,3)	70
Chloramphenicol	50,1 (2,2)	49,9 (2,3)	52
Theophyllin	48,0 (1,6)	45,8 (3,0)	50
Coffein	10,2 (1,5)	11,0 (2,2)	

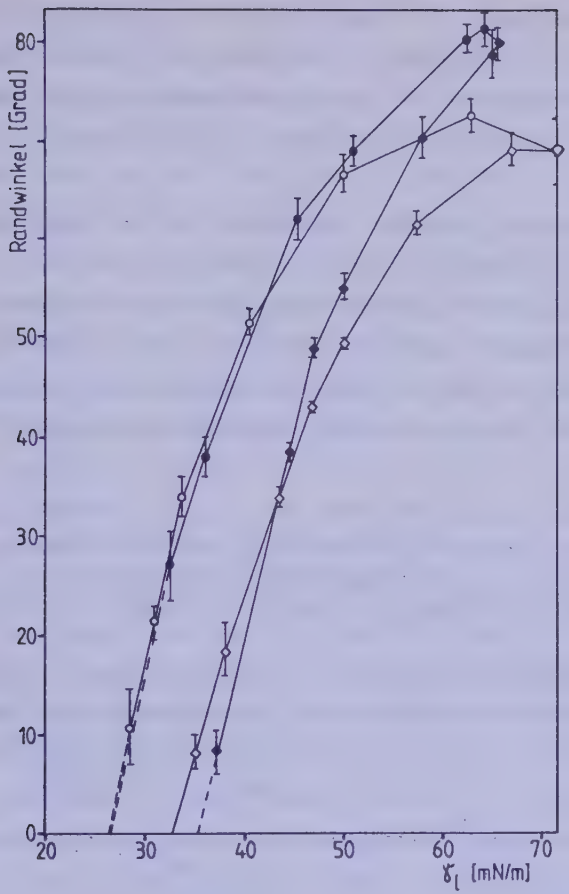


Abb. 18: Randwinkel von Salicylamid in Abhängigkeit der Oberflächenspannung bei Verwendung gesättigter bzw. ungesättigter Lösungsmittel/Wasser - Gemische.
Volle Symbole: gesättigt; leere Symbole: ungesättigt
o = Methanol/Wasser; ◇ = Dioxan/Wasser

Im Falle von Salicylamid (72), Phenacetin (28), Chloramphenicol (75) und Theophyllin (72) werden in der Literatur größenordnungsmäßig ähnliche Werte trotz z.T. anderer Bestimmungsmethoden gefunden. Dies gilt für Coffein nicht: Ein Literaturwert liegt bei 43 Grad (71).

Durch die Sättigung der netzenden Flüssigkeit mit dem jeweiligen Arzneistoff wird der Randwinkel in keinem hier untersuchten Fall erniedrigt, sondern bleibt unbeeinflußt oder steigt z.T. sogar an. Letzteres ist bemerkenswert, da durch die im Wasser gelösten Arzneistoffmoleküle die Oberflächenspannung des Wassers gesenkt wird (Tab. 7), was zu einer Absenkung des Randwinkels führen müßte (Gl. 3).

Tab. 7: Oberflächenspannungen gesättigter Wirkstofflösungen (mN/m) bei 20 ± 1°C (Ringmethode). Mittelwerte, jeweils 4 Einzelmessungen, Spannweite maximal ± 0,2 mN/m

Wirkstoff	Oberflächenspannung der gesättigten wäßrigen Lösung	spezifische Änderung der Oberflächenspannung durch gelöste Arzneistoffmoleküle $\Delta\gamma/c_s$ (10^{-3} $\frac{N \cdot l}{m \cdot mol}$)
CPA	67,2	$1{,}573 \cdot 10^{14}$
Kavain	70,8	$3{,}503 \cdot 10^{4}$
Salicylamid	65,4	532
Phenacetin	67,2	1468
Chloramphenicol	62,9	917
Theophyllin	57,8	564
Coffein	56,3	196
wirkstofffrei	72,8	-

Die gefundenen Oberflächenspannungen der gesättigten wäßrigen Lösungen von CPA, Salicylamid (72), Phenacetin, Chloramphenicol, und Coffein (75) stimmen gut mit Literaturwerten überein. Lediglich Theophyllin (72) weicht nach unten ab.

Vergleicht man die jeweilige Absenkung der Oberflächenspannung des Wassers mit der Löslichkeit der einzelnen Wirkstoffe in Wasser (Tab. 1), so läßt sich eine gewisse Beziehung zwischen diesen beiden substanzspezifischen Parametern aufzeigen: Mit steigender Löslichkeit sinkt die Oberflächenspannung der gesättigten Lösung stärker. Die in Wasser äußerst schlecht löslichen Arzneistoffe CPA und Kavain beeinflussen die Oberflächenspannung von Wasser kaum und auch die Randwinkel der gesättigten Lösungen sind im Vergleich zu denen gegen Wasser nicht verändert. Betrachtet man die ebenfalls in Tab. 7 aufgeführten spezifischen Änderungen der Oberflächenspannung durch gelöste Arzneistoffmoleküle, so wird deutlich, daß mit steigender Hydrophobie der Arzneistoffe (vgl. Tab. 6) eine stärkere Anreicherung von Wirkstoffmolekülen an der Flüssigkeitsoberfläche erfolgt.

Führt man das Ansteigen der Randwinkel beim Benetzen mit gesättigten Lösungen darauf zurück, daß sich das untersuchte System infolge stattfindender Lösungsprozesse bei der Benetzung mit wirkstofffreier Lösung nicht im Gleichgewichtszustand befindet, so sollte sich der Unterschied des jeweils gemessenen Randwinkels mit zunehmender Löslichkeit des untersuchten Stoffes immer weiter vergrößern. Letzteres ist allerdings - wie an den Beispielen Coffein, Chloramphenicol und Theophyllin zu sehen - nicht der Fall. Erklärt werden kann dies, wenn man annimmt, daß auch bei Verwendung von arzneistofffreien Flüssigkeiten sich an der Phasengrenze fest/flüssig sofort eine mit der jeweiligen Substanz gesättigte adhärierende Schicht ausbildet und damit die

Verhältnisse vergleichbar sind. Sehr deutlich wird dies ebenfalls an den hier untersuchten Beziehungen zwischen Benetzungswinkel und Oberflächenspannung der netzenden Lösung am Beispiel des Salicylamids und verschiedenen Mischungen von Dioxan und Methanol mit Wasser (Abb. 18). In beiden Fällen gleicht sich der Unterschied der Randwinkel gegen Wasser und gegen die gesättigte Wirkstofflösung mit abnehmender Oberflächenspannung und trotz der damit steil ansteigenden Löslichkeit aus. So nimmt die Löslichkeit (c_s) von Salicylamid in Methanol/Wasser - Gemischen bei Erhöhung der Methanolmenge von 1,5 auf 75% (V/V) von ca. 3 auf ca. 75 mg/ml und im Falle von Dioxan durch Steigerung von 2 auf 100% (V/V) von ca. 3 auf ca. 250 mg/ml zu.

Fell und Efentakis (28) führen die von ihnen gefundenen niedrigeren Randwinkel von Phenacetin, Acetylsalicylsäure und Salicylsäure bei Verwendung von Wasser statt gesättigter Lösungen auf eine durch Löseprozesse erfolgende Steigerung der Rauheit über den sog. kritischen Wert derselben (59) hinaus zurück. Unter dieser kritischen Rauheit ist ein Grad an Rauheit zu verstehen, bei dessen Überschreitung der Randwinkel sinkt. Dabei nehmen sie an, daß beim Löseprozeß kapilläre Tunnel und Unebenheiten entstehen. Evtl. könnte man dies mit der Ausbildung sog. aktivierter Zentren beim Verpressen (52) oder auch mit dem unterschiedlichen Lösungs- und Benetzungsverhalten der Kristallebenen der einzelnen Partikel erklären, die zu einer ungleichmäßigen Auflösung auf der Preßlingoberfläche führen.

Sie erfassen mit den von ihnen untersuchten Arzneistoffen allerdings nur ein relativ eng begrenztes Spektrum an Löslichkeiten und Benetzungseigenschaften von Wirkstoffen (alle Randwinkel größer 70 Grad). Bei besser wasserlöslichen Arzneistoffen scheinen sich die oben angesprochenen Effekte nicht auszu-

wirken. Bei extrem schlecht löslichen Arzneistoffen (CPA, Kavain) werden - wie auch zu erwarten - keine Unterschiede zwischen gesättigten und arzneistofffreien Lösungen gefunden.
Aufgrund dieser Ergebnisse muß die von diesen Autoren angeführte Erklärung auf eine bestimmte Gruppe von Arzneistoffen begrenzt werden, nämlich relativ schlecht benetzbare und wenig lösliche.

Vergleicht man hingegen die mit den gesättigten Wirkstofflösungen ermittelten Randwinkel nicht mit denen gegen Wasser, sondern mit denjenigen Randwinkeln, die sich mit einer Isopropanol/Wasser - Mischung von einer Oberflächenspannung in der Größe der gesättigten Wirkstofflösung in Wasser (Tab. 7) ergeben, so verringern sich die oben beschriebenen Unterschiede drastisch.
Um ein untersuchtes System im Gleichgewichtszustand zu erfassen, empfehlen viele Autoren (27, 61) die Verwendung gesättigter Lösungen oder sie arbeiten mit Flüssigkeiten, die eine nur schwache Auflösung des untersuchten Stoffes bewirken (78, 133). Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen aber, daß bei Verwendung von Wasser statt jeweils gesättigter Lösungen nur bei bestimmten Arzneistoffen niedrigere Randwinkel erhalten werden.
Ein Argument für die Verwendung wirkstofffreier Netzlösungen ist die bessere Vergleichbarkeit der gemessenen Benetzungswinkel gegen Wasser, das eine konstante Oberflächenspannung besitzt, während die Oberflächenspannungen der gesättigten Wirkstofflösungen stark variieren. Darüberhinaus werden bei Verwendung von Wasser statt gesättigter Lösungen die Verhältnisse des Gastro-Intestinaltraktes eher simuliert und damit Voraussagen hinsichtlich der Benetzung von Arzneistoffen im Magen- und Darmsaft sicherer.

4.2.3.6. Zeitpunkt der Messung

Nach dem Aufsetzen des Tropfens ist der Zeitpunkt der Messung für die berechnete Größe des Benetzungswinkels entscheidend. So werden Randwinkel, die sich mit der Zeit nicht mehr ändern, "statisch" genannt (59), wogegen ein "dynamischer" Winkel während der noch stattfindenden Bewegung des Tropfens auf der Oberfläche des Feststoffes gemessen wird. Relativ zeitunabhängige Randwinkel werden z.T. erst nach einer gewissen Zeit gefunden, so nach 5 min (133). Eine Ursache für einen sich mit der Zeit ändernden Randwinkel kann z.B. das Eindringen der Flüssigkeit in den Preßling sein (105, 109). Gissinger und Stamm (37) finden bei ihren Untersuchungen sowohl bei der Randwinkelbestimmung mittels der h-ℓ - Technik als auch nach der Sessile Drop - Methode in allen Fällen eine Abnahme des Benetzungswinkels mit der Zeit und empfehlen daher, den Randwinkel zur Zeit Null zu bestimmen. Dettre und Johnson (18) ermitteln ihre Randwinkel 10 - 15 Sekunden nachdem die Bewegung des Tropfens stoppt.

Die Bedeutung des Meßzeitpunktes kommt an folgendem Beispiel zum Ausdruck: Abb. 7 und 19 zeigen, daß bei reinen Lösungsmitteln, bei organischen Lösungsmittel/Wasser - Gemischen und i.a. auch bei wäßrigen Tensid- bzw. Polymerlösungen, bei denen an Grenzflächen offensichtlich eine schnelle Einstellung des Adsorptionsgleichgewichts erfolgt, der Abfall des Benetzungswinkels in der untersuchten Zeit annähernd linear erfolgt. Dabei werden Änderungen des Randwinkels bis zu 20 Grad/5 min gefunden. Verschiedene Steigungen der resultierenden Geraden sind wahrscheinlich auf unterschiedliche Porositäten der Preßlinge und, je nach Fähigkeit der aufgetropften Lösung, die Feststoffoberfläche zu benetzen, auf verschieden schnelle Eindringge-

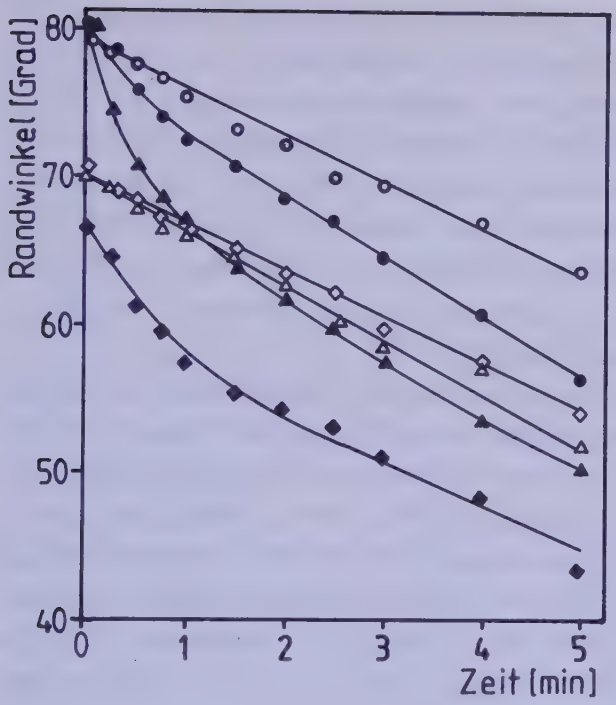


Abb. 19: Randwinkel von Salicylamid in Abhängigkeit des Meßzeitpunkts bei Verwendung von Tensid- und Polymerlösungen. Partikelgröße: < 80 µm, Preßdruck: $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa, Unterseite. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Angabe von Standardabweichungen verzichtet. Diese liegen in einem Bereich von 0,8 bis 2,9. Messung auf jeweils einem Preßling, n = 5.

- ● = Natriumlaurylsulfat (NaLS) 0,0125% (G/V)
- o = Natriumlaurylsulfat 0,003% (G/V)
- ▲ = Polyethylenglycolsorbitanmonooleat (PSO) 0,001% (G/V)
- △ = Polyethylenglycolsorbitanmonooleat 0,000125% (G/V)
- ◆ = Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC) 0,024% (G/V)
- ◇ = Hydroxipropylmethylcellulose 0,00039% (G/V)

schwindigkeit in vorhandene Kapillaren des Preßlings zurückzuführen. Auch Verdunstungsverluste dürften für eine Abnahme des Randwinkels verantwortlich zu machen sein, da - wie z.B. das System CPA/Wasser zeigt - auch bei niedriger Porosität und schlechter Benetzung eine Abnahme des Randwinkels erfolgt (Abb. 7).

Auch Untersuchungen am System silikonisiertes Glas/Wasser (23) zeigen einen Abfall des Benetzungswinkels mit der Zeit, allerdings ist dieser exponentiell. Diese Untersuchungen erfolgten aber in mit Netzlösung gesättigter Atmosphäre über einen viel längeren Zeitraum (2,5 h).

Im Falle von Tensid- und Polymerlösungen stellt sich zusätzlich oft das Problem, nach kurzer Zeit gemessene Randwinkel zu korrigieren, da es noch nicht zu einer Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes gekommen ist. Dies scheint auch im Fall von HPMC 0,024%(G/V), NaLS 0,0125%(G/V) und PSO 0,001%(G/V) (Abb. 19) zugrunde zu liegen. Hier läßt sich der lineare Teil der Randwinkel/Zeit - Kurven auf den Zeitpunkt t=0 extrapolieren und der so ermittelte "direkte" Benetzungswinkel als wahrer Winkel zur Zeit Null ansehen (vgl. auch 105).

4.2.4. Zusammenfassung

Eine Randwinkelbestimmung mit Hilfe der Sessile Drop - Methode ohne vorherige Erfassung der verschiedenen Einflußgrößen kann insgesamt gesehen zu sehr voneinander abweichenden Ergebnissen führen. Dies erklärt sich u.a. aus den unterschiedlichen Eigenschaften der untersuchten Substanzen, da diese das Verhalten eines untersuchten Stoffes bei der Durchführung der Randwinkelmessung mit der Sessile Drop - Technik bestimmen. So spielen Prozesse, wie die unter Druck erfolgende Speicherung mechanisch zugeführter Energie (55) und die Bildung sog. hot spots, also

aktivierter Zentren, die aufgrund der Speicherung von Preßenergie metastabile, zur spontanen Rekristallisation neigende Zustände darstellen, wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Abhängigkeit des gemessenen Benetzungswinkels von Einflußgrößen wie z.B. der Lagerungsdauer und der Höhe des Preßdrucks. Solche hot spots sollten vor allem bei niedrigschmelzenden Stoffen auftreten und deren Verhalten unter Druck determinieren. In anderen Fällen kann es bei bestimmten Substanzen zu Verbiegungen der Partikel unter Druck kommen. Elastische Rückformungsprozesse, die auch für das Deckeln von Arzneistoffkomprimaten verantwortlich gemacht werden können, sind evtl. mitbestimmend für die gemessene Größe des Randwinkels (insbesondere in Abhängigkeit von der Lagerungszeit), da solche Rückformprozesse die Rauheit der Preßlingoberfläche und dessen Porosität beeinflussen können. Brechen spröder und Sintern niedrigschmelzender, unter Druck stehender Substanzpartikel sind weitere stoffspezifische Einflußgrößen. Wie stark bei einem gegebenen Preßdruck die jeweils einwirkende Kraft und wie stark damit der Einfluß solcher stoffspezifischen Faktoren auf den gemessenen Randwinkel wird, hängt u.a. von der Substanzeinwaage und ihrer Korngröße ab. Alle diese substanzspezifischen Eigenschaften können also Einfluß auf die Oberflächenrauheit und die Porosität des Preßlings nehmen und führen daher zu dem jeweils verschiedenen Verhalten der Benetzungswinkel der einzelnen Substanzen bei Variation äußerer Einflußgrößen.

Bei Beachtung einiger Grundsätze, insbesondere der Anwendung eines zur Schaffung glatter Oberflächen ausreichend hohen Preßdrucks und der Berücksichtigung anderer kritischer Faktoren wie Tropfengröße und Zeitpunkt der Messung, läßt sich in den meisten Fällen ein relativ sicherer Wert des Benetzungswinkels

ermitteln. Anderenfalls werden nur grobe Schätzungen erhalten. Dies geht auch aus der folgenden Aufstellung hervor, bei der alle in den hier vorgenommenen Untersuchungen gemessenen Randwinkel für Chloramphenicol, Benzocain und Phenacetin gemittelt werden (Tab. 8).

Tab. 8: Mittelwerte aller gemessenen Randwinkel von Chloramphenicol, Benzocain und Phenacetin

Arzneistoff	Spannweite der Werte	Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl der Einzelmessungen
Benzocain	42-60	50,0	4,2	93
Phenacetin	53-68	56,9	2,4	92
Chloramphenicol[a)]	43-53	48,7	2,2	62

a) Preßdruck größer oder gleich $3{,}8 \cdot 10^8$ Pa (vgl. 4.2.1.3.)

Die unter normierten Bedingungen ermittelten Randwinkel streuen deutlich weniger (vgl. 4.2.6.).

4.2.5. Normierung und Reproduzierbarkeit

a) Normierung:

Im Sinne einer einfachen und reproduzierbaren Messung werden folgende Bedingungen für die Randwinkelbestimmungen festgelegt:

- Äußere Bedingungen: Raumtemperatur 20 $\pm$ 1°C, relative Luftfeuchte 55 $\pm$ 5%
- Lagerungsdauer der Preßlinge: 1 Tag
- Einwaage bei der Preßlingherstellung: 300 mg

- Preßlingherstellung: 1 min vorevakuieren, dann Aufbau des Preßdrucks innerhalb von 30 s unter Vakuum, Druck und Vakuum 1 min belassen
- Zeitpunkt der Messung: "direkt", d.h. 5 - 10 s nach Aufsetzen des Tropfens
- Meßseite des Preßlings: Unterseite (Seite mit der größeren Härte)
- Tropfengröße: 2 - 4 µl
- Partikelgröße: Siebfraktion kleiner 80 µm
- Preßdruck: $11{,}3 \cdot 10^8$ Pa (Porosität < 10%)
- Netzende Lösungen: wirkstofffrei

b) Reproduzierbarkeit:

Praktisch jeder Randwinkel wird auf zwei Preßlingen ermittelt, um Schwankungen der Preßlingqualität auszugleichen. Sind die auf beiden Preßlingen bestimmten Mittelwerte stark voneinander abweichend (mehr als 4 Grad), wird die Bestimmung auf einem dritten Preßling wiederholt. Die Werte des Preßlings mit abweichendem Ergebnis werden dann nicht berücksichtigt. Eine Wiederholung der Randwinkelmessung auf einem dritten Preßling war nur selten notwendig.

Nach Möglichkeit werden bis zu 8 Tropfen auf eine Preßlingseite aufgebracht, um eine möglichst große Zahl an Einzelwerten zu erhalten.

Relativ seltene Ausreißerwerte (Abweichung größer 8 bis 10 Grad vom Mittelwert) werden nicht berücksichtigt.

Eine Standardabweichung größer 3,0 für die auf einem Preßling bestimmten Mittelwerte wird nur akzeptiert, wenn der Wiederholungswert zeigt, daß aufgrund der gewählten Bedingungen eine stärkere Streuung der Einzelwerte nicht vermieden werden kann.

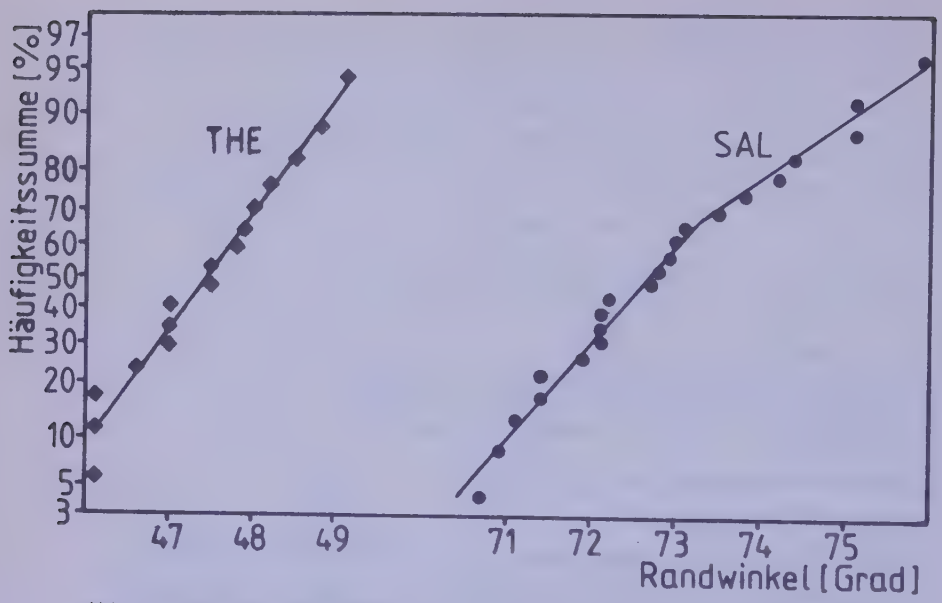


Abb. 20: Graphische Prüfung auf Normalverteilung der Einzelwerte bei Randwinkelmessungen auf jeweils 2 Preßlingen.

Die häufig für hier ermittelte Randwinkel angegebenen Standardabweichungen setzen eine Normalverteilung der Einzelwerte voraus. Bei den meisten hier verwendeten Arzneistoffen zeigen die Randwinkel eine annähernde Normalverteilung der Einzelbestimmungen, sowohl nach graphischer Prüfung auf Wahrscheinlichkeitspapier (Abb. 20), als auch bei der Prüfung nach dem David-Schnelltest (106). Nicht normalverteilt sind die Einzelwerte von Salicylamid und Benzocain gegen Wasser.

4.2.6. Benetzungswinkel von Arzneistoffen gegen Wasser

Eine Reihe pharmazeutischer Wirkstoffe wird unter Berücksichtigung der in 4.2.5. festgelegten Versuchsbedingungen hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit durch Wasser geprüft (Tab. 9) (vgl. hierzu auch Tab. 6).

Tab. 9: Randwinkel verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe gegen Wasser (Sessile Drop-Technik)

Arzneistoff	Randwinkel $\bar{x}$ (s) n	Preßlingeigenschaften	Bemerkungen	Literaturangaben Grad	Methode	Quelle
CPA	93,3 (2,1) 33	glatt		108	h-£	(71)
CPB	85,5 (5,5) 10	glatt	starke Adhäsion am Metallstempel	122	h-£	(71)
Kavain	71,4 (2,6) 30	glatt, z.T. rissig	geringe Adhäsion am Metallstempel			
Diphenylhydantoin	70,7 (4,9) 26	glatt, z.T. rissig	gewisse Tendenz der Tropfen zu "springen" - vgl. Phenacetin			
Salicylamid	68,9 (3,3) 75	glatt		70	h-£	(72)
Phenacetin	65,6 (5,3) 47	rissig, anhaftende Pulverpartikel	Tendenz der Tropfen zu "springen", d.h. geometrisch unregelmäßige Formen anzunehmen. Auswertung nur in dieser Hinsicht einwandfreier Tropfen, leicht modifizierte Technik des Tropfenaufsetzens	78	h-£	(75)
				66	Sessile Drop (Messung nach 5 min)	(133)
				77	Sessile Drop (gesättigte Lösung)	(28)
Griseofulvin	65,2 (3,5) 27	glatt, zerspringt häufig		57	Sessile Drop (Messung nach 5 min)	(133)
Hydrocortisonacetat	63,7 (2,4) 16	zerspringt bei Aufhebung des Drucks	Randwinkel nur auf Bruchstücken bestimmbar	57	Sessile Drop (Messung nach 5 min)	(133)
Benzocain	60,6 (3,3) 15	glatt	unter Druck z.T. plötzliches Schmelzen			
Sulfanilamid	58,6 (3,6) 29	porös, glatt, z.T. rissig	schnelles Einsinken der Tropfen in den Preßling			
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	56,7 (1,9) 16	glatt, z.T. rissig	bei gesiebten Proben deutliche Tendenz der Tropfen zu "springen", d.h. geometrisch unregelmäßige Formen anzunehmen, Verwendung neuer, ungesiebter Chargen			
Chloramphenicol	49,9 (2,3) 25	glatt, z.T. rissig, deckelnd		59	h-£	(75)
Theophyllin	45,8 (3,0) 77	glatt	z.T. starke Adhäsion am Metallstempel	48	h-£	(72)
Paracetamol	44,1 (1,9) 16	glatt				
Aminophenazon	28,0 (4,8) 32	glatt, z.T. rissig				
Phenazon	20,4 (3,6) 9	glatt, z.T. rissig				
Coffein	11,0 (2,2) 15	glatt, z.T. rissig		43	h-£	(71)

Die Randwinkel derjenigen Arzneistoffe, die stark poröse (Sulfanilamid), stark am Metallstempel adhärierende (CPB) sowie nach Aufhebung des Preßdrucks zerspringende Preßlinge (Hydrocortisonacetat, Griseofulvin) zeigen, müssen kritisch betrachtet werden, da sie möglicherweise mit systematischen Fehlern behaftet sind.

Ein Vergleich mit Literaturwerten zeigt, daß die mit der h-ε - Technik bestimmten Randwinkel z.T. 5 bis 10 Grad höher liegen. Die gleiche Tendenz finden Fell und Efentakis (28). Zu den Ausnahmen gehört Coffein. Die Differenz von Literaturwerten und eigenen Messungen ist beträchtlich. Dies gilt auch für beide Modifikationen von Chloramphenicolpalmitat. Die mit der h-ε - Methode gefundenen Werte liegen deutlich höher als die hier ermittelten, sie übertreffen sogar den Wert des hydrophoben Polyethylens (92 bis 107 Grad) (59, 75). Außerdem überrascht bei den Literaturwerten (71), daß sich die Winkel der beiden Modifikationen entgegengesetzt zu den hier vorliegenden Daten verhalten. Wenn Unterschiede tatsächlich bestehen, sollte man vermuten, daß die energieärmere Modifikation A (höherer Schmelzpunkt) auch den höheren Randwinkel zu Wasser ausbildet. Dem steht allerdings die Argumentation von Hüttenrauch und Möller (51) entgegen, die für höhere Ordnungsgrade von Feststoffen (CPA) eine bessere Benetzbarkeit als im Fall stärkerer Fehlordnungsgrade (CPB) ableiten.

Insgesamt liefert diese normierte Sessile Drop - Technik durchaus reproduzierbare und relativ einfach zu bestimmende Randwinkelwerte.

Diese geben wichtige Hinweise zur Hydrophilie des jeweiligen Arzneistoffes. Es ist allerdings zu beachten, daß der gemessene Randwinkel nicht nur von der vorliegenden Modifikation des Arzneistoffes abhängen kann, sondern auch von der Art des Herstellungsprozesses (Kristallhabitus u.a. Einflußgrößen) (1, 32, 59,

72) und damit von Charge zu Charge und von Hersteller zu Hersteller in gewissem Rahmen variieren kann.

4.3. Vergleich der Benetzungswinkel gegen Wasser mit der kritischen Oberflächenspannung der Arzneistoffe

Ein Vergleich der Randwinkel gegen Wasser mit der kritischen Oberflächenspannung von Isopropanol/Wasser - Gemischen, die nach der Absinkmethode bestimmt werden, zeigt einen gegenläufigen Zusammenhang der beiden Größen (Abb. 21). Die Beziehung zueinander ist zumindest annähernd linear. Lediglich Hydrocortisonacetat weicht deutlich vom Kurvenverlauf ab, was als Hinweis auf einen Fehler bei der Randwinkelbestimmung infolge der schlechten Preßlingqualität (vgl. 4.2.6.) verstanden werden kann. Coffein ist nach den Ergebnissen der Absinkmethode zu urteilen relativ gut benetzbar, der gefundene Randwinkel von 11 Grad gibt somit ein objektiveres Bild der Benetzungseigenschaften wieder als der in der Literatur angegebene von 43 Grad (71). Die Abweichung des hydrophilen Aminophenazons wird auf Meßfehler infolge der schnellen Auflösung bei der Absinkmethode zurückgeführt.
Wie Abb. 22 und 23 zeigen, ist diese Korrelation beim System Methanol/Wasser bzw. einer mittleren $\bar{\gamma}_c^{ml}$ der drei Alkohol/Wasser - Systeme vergleichsweise schlechter. Dies wird auf den zunehmenden Einfluß polarer Wechselwirkungen durch Methanol zurückgeführt, die offensichtlich bei manchen Arzneistoffen zu einer stärkeren Herabsetzung der Grenzflächenspannung führen (höherer γ_c^{ml}-Wert z.B. für Chloramphenicol), bei anderen (Theophyllin) in umgekehrter Weise wirken. Diese Beobachtungen lassen sich durch die Existenz verschiedenartiger polarer Kräfte, die beim Eingehen von Wechselwirkungen zueinander "passen" müssen, erklären (vgl. 4.4.2.).

Eine Auftragung der Randwinkel gegen die kritische Konzentra-

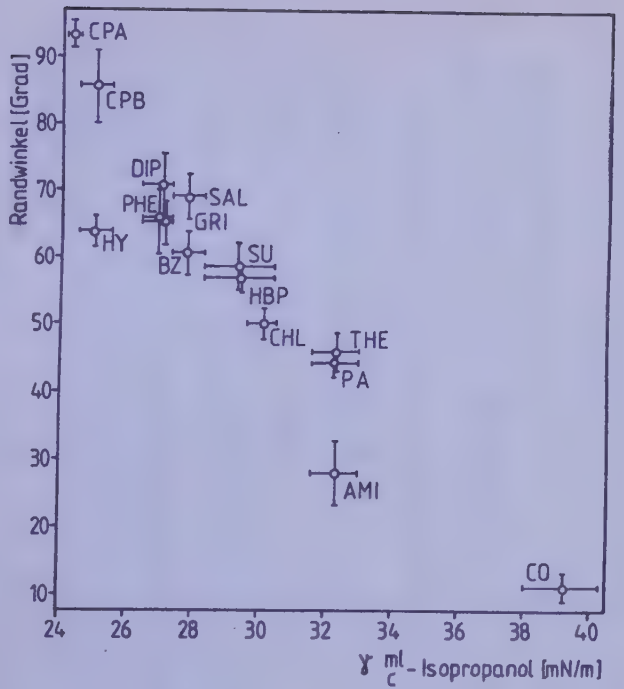


Abb. 21: Beziehung zwischen Randwinkeln (gegen Wasser) und der mit Isopropanol/Wasser - Mischungen bestimmten kritischen Oberflächenspannung (Absinkmethode).
Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung
γ_c^{ml}: Mitte der Spannweite (Tab. 2)

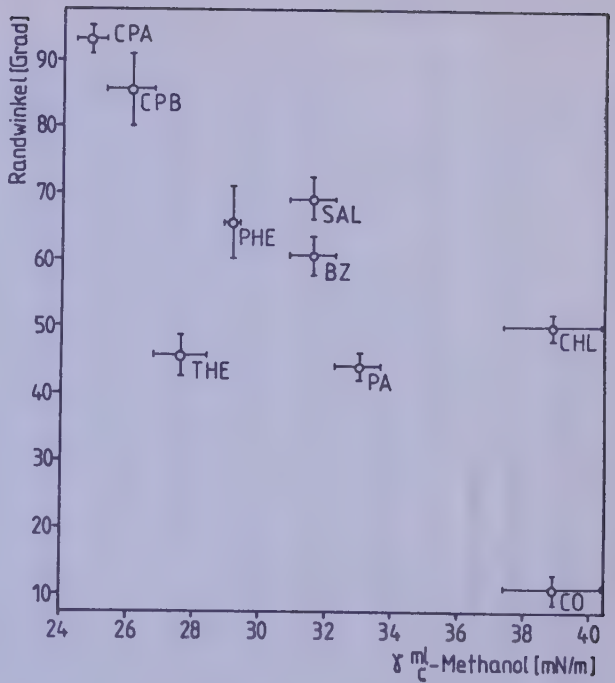


Abb. 22: Beziehung zwischen Randwinkeln (gegen Wasser) und der mit Methanol/Wasser -Mischungen bestimmten kritischen Oberflächenspannung (Absinkmethode).
Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung
γ_c^{ml}: Mitte der Spannweite (Tab. 2)

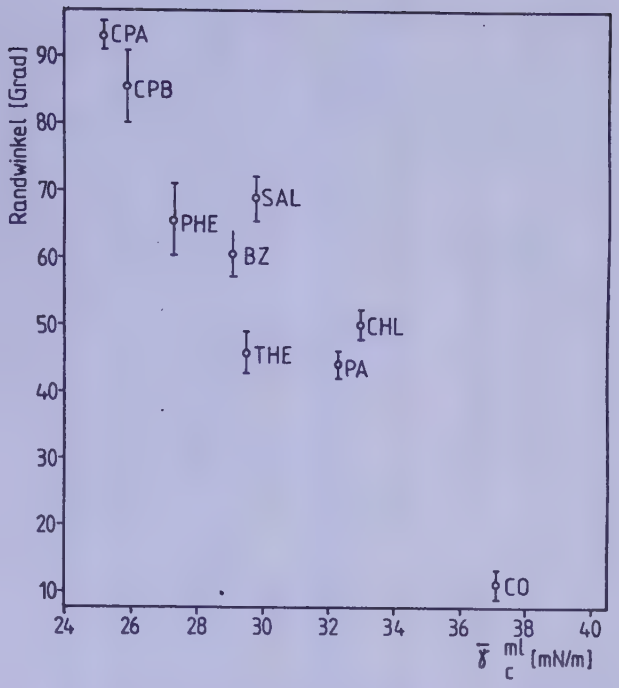


Abb. 23: Beziehung zwischen Randwinkeln (gegen Wasser) und dem Mittelwert von mit Alkohol/Wasser - Mischungen bestimmten kritischen Oberflächenspannungen (Absinkmethode). Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung.

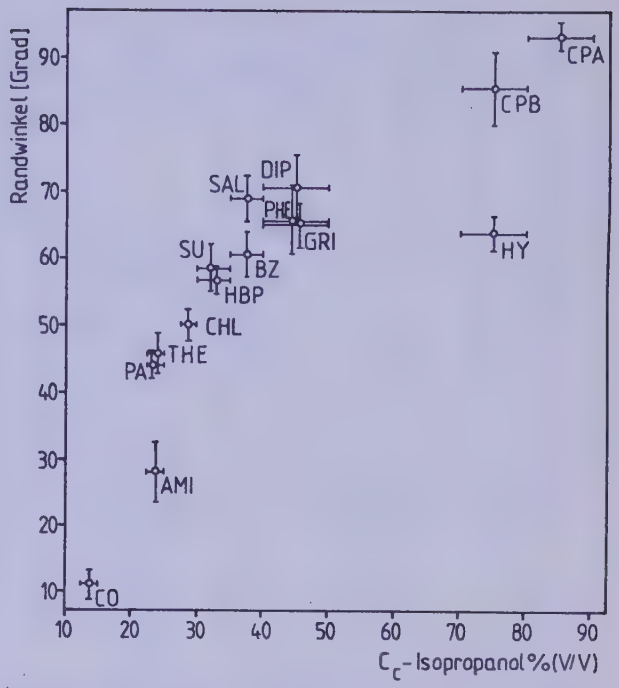


Abb. 24: Beziehung zwischen Randwinkeln (gegen Wasser und der mit Isopropanol/Wasser - Mischungen bestimmten kritischen Konzentration. Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung c_c: Mitte der Spannweite (Tab. 2)

tion c_c von Isopropanol/Wasser - Gemischen erbringt keinen Vorteil gegenüber der gegen die kritischen Oberflächenspannungen. Sie zeigt deutlich gekrümmten Verlauf (Abb. 24).
Insgesamt ergibt sich, daß beide Verfahren zur Ermittlung des Benetzungsverhaltens geeignet sind und sich in einigen Fällen ergänzen. So läßt sich z.B. der Benetzungswinkel gegen Wasser abschätzen, wenn man die Ergebnisse der Absinkmethode auf Diagramme wie in Abb. 21 dargestellt überträgt. Zudem können so schlecht meßbare Randwinkel von Stoffen mit ungenügender Verpreßbarkeit überprüft werden (Griseofulvin, Hydrocortisonacetat).

4.4. Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit Hilfe der Sessile Drop - Technik (Lösungsmittel/Wasser - Gemische)

Eine weitere Möglichkeit, die kritische Oberflächenspannung eines Stoffes zu bestimmen, ist die Messung des jeweiligen Benetzungswinkels von verschiedenen, auf eine bestimmte Oberflächenspannung eingestellten Lösungsmittel/Wasser - Gemischen mittels Sessile Drop - Technik. Diese Arbeitsweise erfolgt in Anlehnung an γ_c-Bestimmungen auf Polymeren nach Zisman (131), die allerdings nicht mit Lösungsmittelgemischen, sondern mit reinen Flüssigkeiten unterschiedlicher Oberflächenspannungen durchgeführt wurden.
Extrapoliert man die durch Auftrag der Randwinkel gegen die Oberflächenspannungen erhaltenen Kurven auf den Randwinkelwert Null Grad, so erhält man γ_c^{ml}. Abb. 25 zeigt dies am Beispiel des Isopropanol/Wasser - Systems, welches repräsentativ für die anderen Lösungsmittelgemische ist (n-Propanol, Methanol, Aceton und Dioxan in Wasser. Allerdings bringt diese Art der Bestimmung von γ_c^{ml}-Werten Probleme hinsichtlich der Genauigkeit mit sich, da der entscheidende Kurvenabschnitt sehr steil verläuft und daher eine Extrapolation ungenau wird.

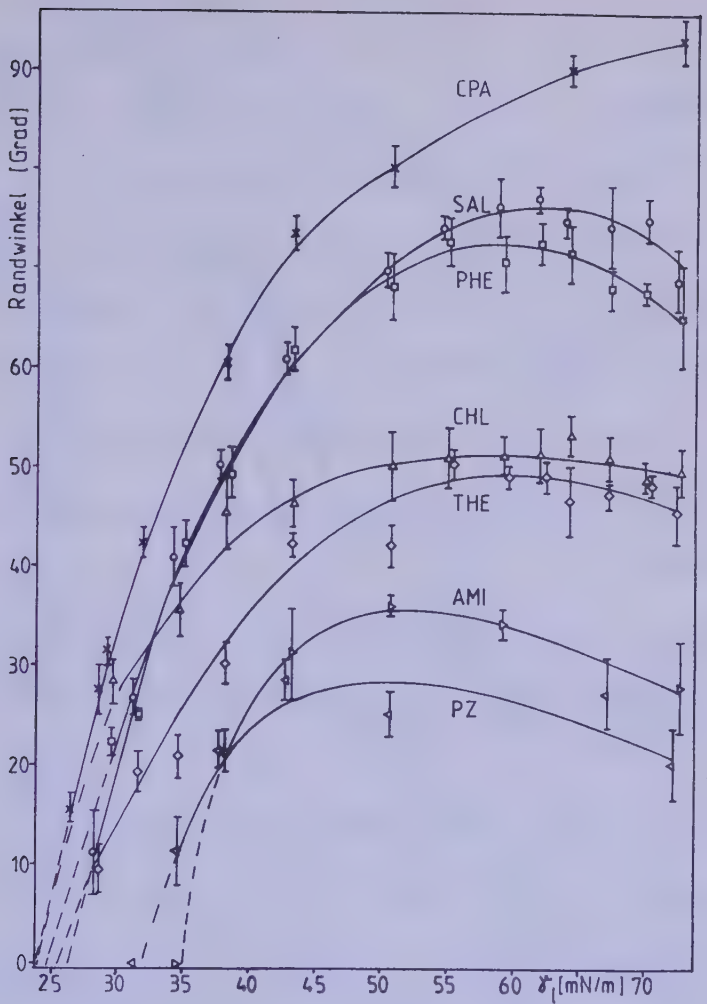


Abb. 25: Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung. System: Isopropanol/Wasser. Temperatur: 20 ± 1 °C.

Um präzisere Werte zu erhalten, werden diese von den meisten Autoren aus Kurven des Kosinus Randwinkel gegen die Oberflächenspannung ermittelt, da deren Verlauf im terminalen Teil oft annähernd linear ist (17, 27, 44, 77). Dadurch wird eine Extrapolation auf cos = 1, d.h. Randwinkel = 0 Grad, genauer (vgl. Abb. 26, Beispiel Isopropanol). Die anderen Alkohol/Wasser - Gemische (Methanol, n-Propanol) verhalten sich weitgehend wie das Isopropanol/Wasser - Gemisch. Auch Aceton/Wasser - Gemische zeigen ähnliche Kurvenverläufe. Lediglich bei der Verwendung von Dioxan sind die Kurven bei allen Arzneistoffen deutlich nach rechts verschoben, es resultieren höhere γ_c^{ml}-Werte, wie Abb. 27 am Beispiel des CPA zeigt.
Die in Tab. 10 angegebenen γ_c^{ml}-Werte sind aus solchen Diagrammen entnommen.

Tab. 10: γ_c^{ml}-Werte von Arzneistoffen (mN/m), Sessile Drop-Technik

Arzneistoff / Lösungsmittel	Isopropanol	n-Propanol	Methanol	Aceton	Dioxan
CPA	25,7	25,9	25,3	29,3	35,0
Salicylamid	28,0	28,0	28,6	31,1	35,3
Phenacetin	28,5		25,0		
Chloramphenicol	26,5		31,0		
Theophyllin	29,5	28,1	27,8	30,3	38,3
Aminophenazon	34,5		34,0		
Phenazon	32,3	30,0	32,0	30,0	37,6

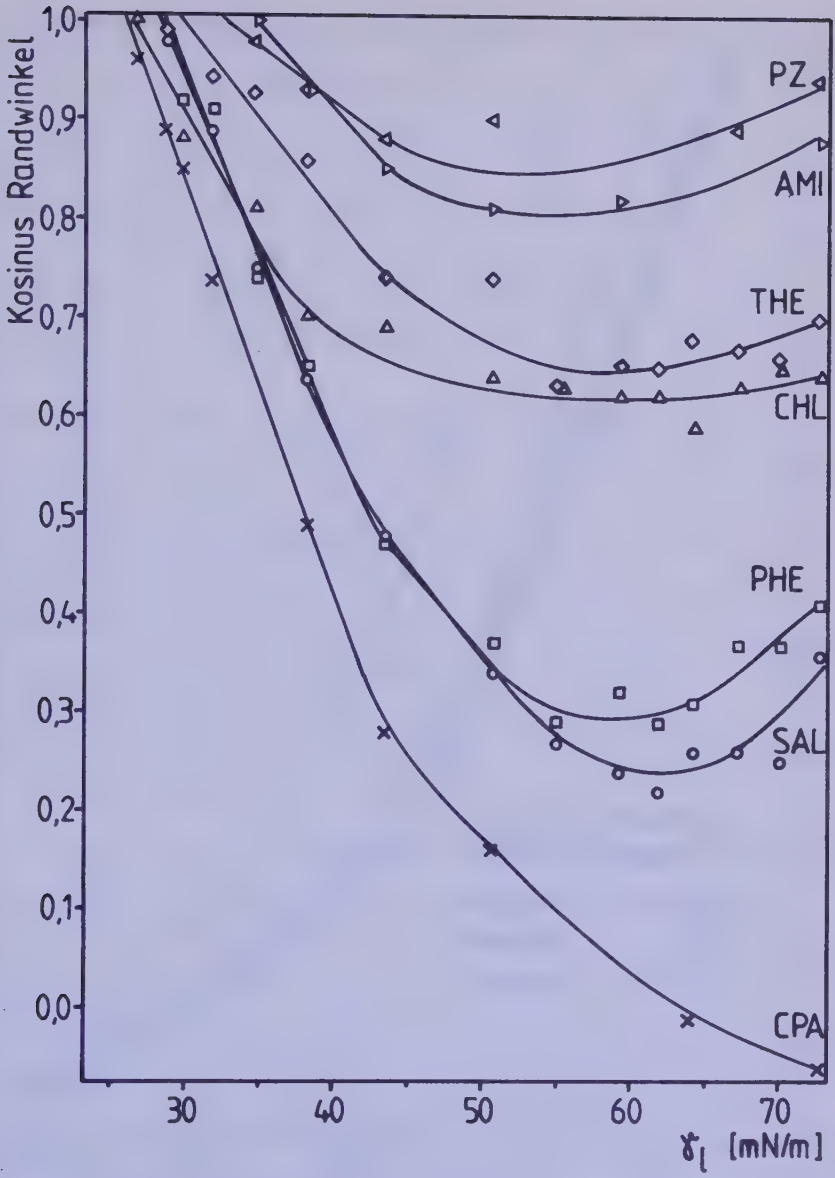


Abb. 26: Abhängigkeit des Kosinus Randwinkel von der Oberflächenspannung. System: Isopropanol/Wasser. Temperatur: 20 ± 1°C.

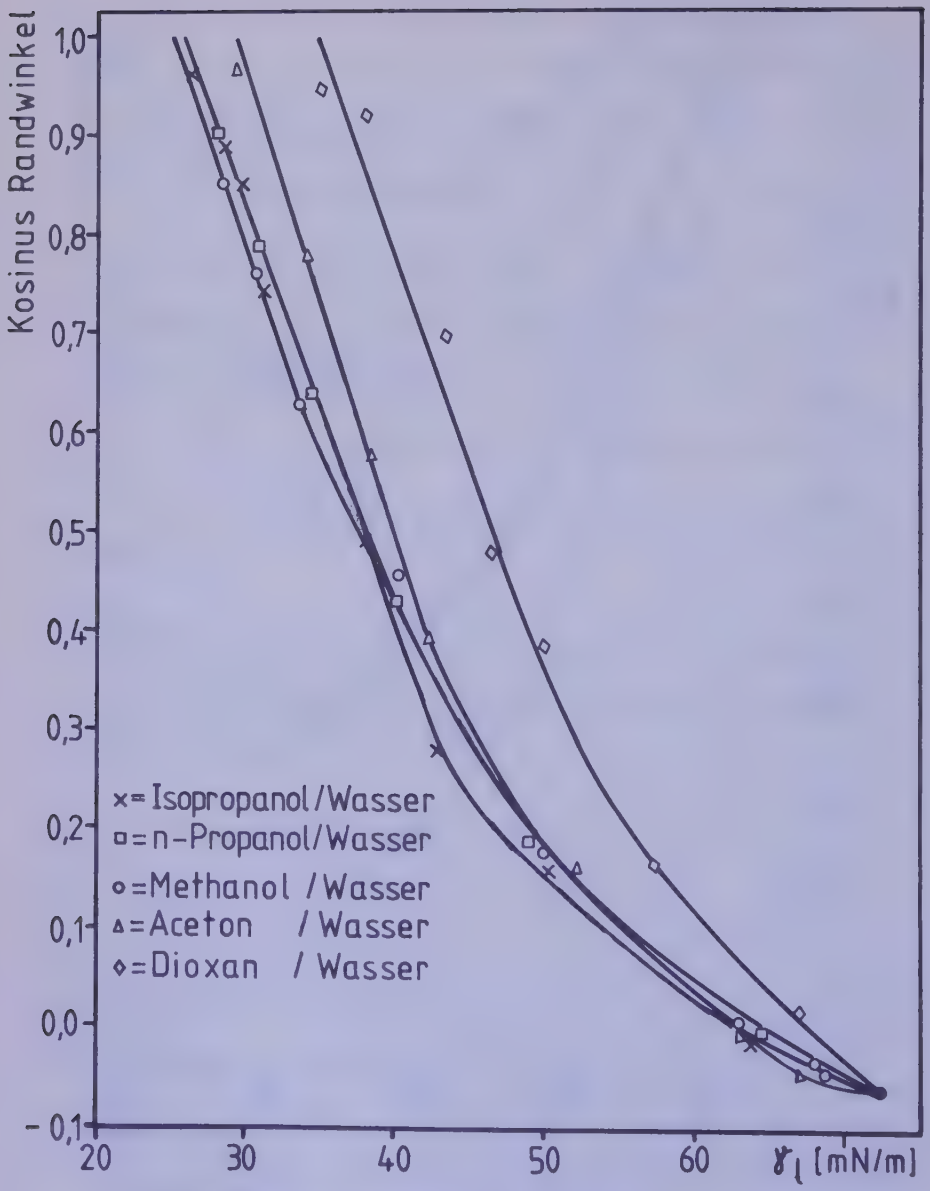


Abb. 27: Abhängigkeit des Kosinus Randwinkel von der Oberflächenspannung bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische. Beispiel: CPA, Temperatur: 20 ± 1°C. Die Kurve für n-Propanol deckt sich im unteren Teil mit der des Methanols, im oberen Teil mit der des Isopropanol.

Das Spektrum der mit Hilfe der Sessile Drop - Technik ermittelten γ_c^{ml}-Werte ist insgesamt gesehen relativ klein (z.B. im Fall des Isopropanols ca. 26 - 35 mN/m). Dies wurde bereits bei den nach der Absinkmethode bestimmten Werten beobachtet (vgl. Tab. 2). Der zwischen den einzelnen Arzneistoffen bestehende Unterschied ist aber trotz der nur geringen Differenz der γ_c^{ml}-Werte deutlich. Dies schließt allerdings Verschiebung einzelner Arzneistoffpositionen in den Rangfolgen der Benetzbarkeit nicht aus (Tab. 10, vgl. auch Tab. 3).

Im folgenden sollen die γ_c^{ml}-Werte mit anderen Methoden zur Charakterisierung der Benetzbarkeit (γ_c^{ml}-Wert aus der Absinkmethode, Randwinkel gegen Wasser) verglichen werden (4.4.1.). Weiterhin ist zu diskutieren, warum wie bei der Absinkmethode je nach Lösungsmittel/Wasser - Gemisch unterschiedliche γ_c^{ml}-Werte resultieren (Tab. 10) (4.4.2.). Außerdem soll sich eine Interpretation der Randwinkel/Oberflächenspannungs - Kurven (Abb. 25) anschließen (4.4.3. und 4.4.4.).

4.4.1. Vergleich mit anderen Methoden zur Charakterisierung der Benetzbarkeit

Ein Vergleich der mit Hilfe der Sessile Drop - Technik bestimmten γ_c^{ml}-Werte mit den nach der Absinkmethode erhaltenen (Tab. 2) zeigt nur mäßige Übereinstimmung, besonders stark weicht Chloramphenicol in Methanol/Wasser ab. In Abb. 28 sind die γ_c^{ml}-Werte der Absinkmethode gegen diejenigen der Sessile Drop - Technik aufgetragen. In die Abbildung ist die zu erwartende Gerade mit der Steigung 1,0 und dem Verlauf durch den Ursprung eingezeichnet. Werte der Arzneistoffe Phenazon und Aminophenazon werden wegen der schnellen Auflösung in den netzenden Lösungen bei der Absinkmethode nicht berücksichtigt. Trotz der Fehlermöglichkei-

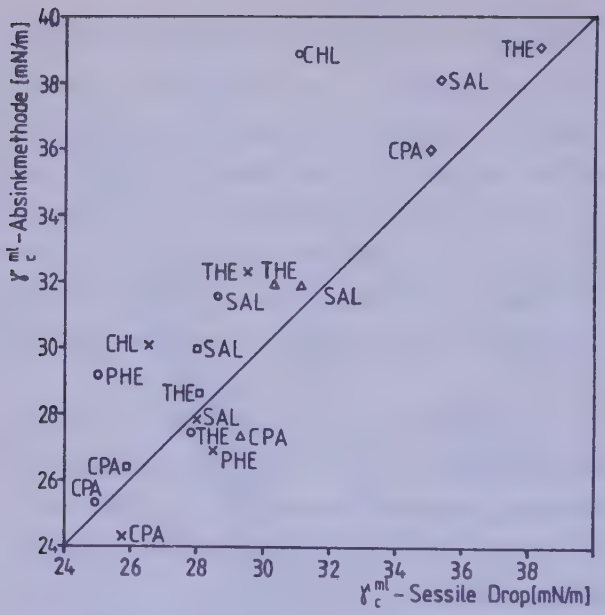


Abb. 28: Beziehung zwischen nach der Absink- und nach der Sessile Drop - Technik bestimmten γ_c^{ml}-Werten.
Absinkmethode: jeweils Mittelwerte der Spannweiten (Tab.2)
✖ = Isopropanol, □ = n-Propanol, o = Methanol, △ = Aceton, ◇ = Dioxan (jeweils im Gemisch mit Wasser).

ten liegen die Punkte nahe dieser Geraden, zumeist aber 1 - 3 mN/m zu hoch. Dies läßt sich aus den Dichteunterschieden zwischen dem jeweiligen Arzneistoff und der netzenden Lösung erklären. Dieser könnte im Fall der Absinkmethode zu hohe Werte vortäuschen, da die Arzneistoffe infolge ihrer höheren Dichten z.T. bereits absinken, ehe ein Randwinkel von Null Grad und damit Spreitung gegeben sind (vgl. 16, 27). Dies bedeutet, daß absinkende Pulveragglomerate noch adhärierte Luftbläschen mit sich reißen.

Zum anderen können die Unterschiede auch so gedeutet werden,

daß für ein Absinken der Pulver nicht ein Benetzungswinkel von Null Grad Voraussetzung ist, sondern - entgegen den gemachten Annahmen - bereits bei Erreichen eines bestimmten niedrigen Randwinkels eine schnelle Durchdringung der Pulveragglomerate durch die benetzende Flüssigkeit erfolgt und damit die einzelnen Partikel dann schon absinken können. Dieser Erklärung folgend sinken die Arzneistoffpartikel auch bei Randwinkeln größer Null Grad ohne Lufteinschlüsse vollständig ab.

Liao und Zatz (78) verglichen ebenfalls kritische Oberflächenspannungen. Mit Hilfe der Sessile Drop - Technik bestimmte Werte zeigten gute Übereinstimmung mit solchen, die nach der Kapillarsteigmethode ermittelt waren.

Vergleicht man die Ergebnisse der γ_c^{ml}-Bestimmung, die mittels Sessile Drop - Technik erhalten wurden, mit der Charakterisierung der Benetzbarkeit durch die Randwinkel gegen Wasser, so wird erwartungsgemäß ebenfalls ein Zusammenhang gefunden: Mit steigender Hydrophilie des Arzneistoffes (sinkenden Randwinkeln gegen Wasser) ist eine Tendenz zu steigenden γ_c^{ml}-Werten zu beobachten (vgl. Tab 9 und 10).

4.4.2. Diskussion des unterschiedlichen Benetzungsverhaltens von Arzneistoffen in verschiedenen Lösungsmittel/Wasser - Gemischen

Murphy, Roberts und Ross (90) verglichen γ_c-Werte für verschiedene Polymere, die mit reinen unpolaren Flüssigkeiten abgestufter Oberflächenspannung bestimmt wurden, mit solchen, die bei Verwendung von Alkohol/Wasser - Gemischen erhalten wurden (γ_c^{ml}). Die γ_c^{ml}-Werte liegen im Vergleich zu den γ_c-Werten insbesondere bei der Bestimmung auf mehr polaren Charakter aufweisenden Polymeren deutlich niedriger und - wie bei den hier vorliegenden

Untersuchungen auf Arzneistoffen - sehr eng beieinander (21 - 28 mN/m). Die Autoren erklären dieses Ergebnis mit Adsorption von Alkoholmolekülen aus den Alkohol/Wasser - Mischungen. Dabei sollen die Hydroxylgruppen zur mehr oder weniger hydrophoben Oberfläche der Polymeren ausgerichtet sein, wodurch diese alle ähnlich unpolare Oberflächen erhalten. Damit wären die γ_c^{ml}-Werte weitgehend unabhängig von der Benetzbarkeit der eigentlichen Polymeroberflächen.

Dieser Interpretation ist entgegenzuhalten, daß eine generelle Ausrichtung der adsorbierten Alkoholmoleküle mit den polaren Hydroxylgruppen zur eher unpolaren Oberfläche der untersuchten Polymere sehr unwahrscheinlich erscheint (11).

Unter der Annahme, daß die Adsorption von gelösten Molekülen an den beiden Grenzflächen Flüssigkeit/Luft und Flüssigkeit/Feststoff (mit "low energy"-Oberflächen, vgl. 5.1.) das gleiche Ausmaß besitzt, gilt (59):

$$\cos\theta = (2\gamma_c - \gamma_l)/\gamma_l \qquad \text{Gl. 4}$$

Gleiches Ausmaß der Adsorption setzt allerdings gleiche Änderung der Ober- bzw. Grenzflächenspannung durch die Anreicherung voraus. Johnson und Dettre (59) zeigten an von Bernett und Zisman übernommenen Daten der Benetzung von Polyethylen durch Lösungen von Tensiden, daß in diesem Fall mit o.a. Gleichung $\cos\theta / \gamma_l$-Kurven relativ gut beschrieben werden können.

Überträgt man diese Überlegungen auf die hier untersuchten Verhältnisse, so entsprechen den Tensidmolekülen die organischen Lösungsmittelmoleküle, dem Polyethylen der jeweilige Arzneistoff, wobei CPA von seinen stark hydrophoben Eigenschaften her dem Polyethylen im Benetzungsverhalten ähnlich sein sollte.

Für die Wirkstoffe CPA, Salicylamid und Theophyllin werden nach Gl. 4 berechnete und experimentell ermittelte Randwinkelkosini

gegen die jeweiligen Oberflächenspannungen der 5 hier untersuchten Lösungsmittel/Wasser - Gemische aufgetragen (Abb. 29, Beispiel CPA/n-Propanol, Aceton und Dioxan/Wasser - Gemische und Abb. 30, Beispiel Theophyllin/3 Alkohol/Wasser - Gemische sowie Tab. 11).

Beim CPA liegen die experimentellen und berechneten Kurven z.T. recht gut beieinander. Weniger gut ist die Übereinstimmung bei den Alkoholen. Dies trifft auch für die polareren Arzneistoffe - insbesondere Theophyllin - mit allen Lösungsmittelgemischen zu. Letzteres deutet auf verschieden starke Adsorption der Lösungsmittelmoleküle an den Grenzflächen Flüssigkeit/Luft und Flüssigkeit/Feststoff hin. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Pyter, Zografi und Mukerjee (96) bei Untersuchungen der Benetzbarkeit von Polymeren durch Tensidlösungen.

Da die experimentell bestimmten Winkel niedriger ausfallen als die berechneten (höhere Kosini), ist zu vermuten, daß die Änderung der Ober- bzw. Grenzflächenspannung durch Zusatz von organischem Lösungsmittel nicht gleich groß ist bzw. die Moleküle des organischen Lösungsmittels an Ober- bzw. Grenzfläche unterschiedlich stark adsorbiert werden. Damit können sich mehr von den stärkeren Wechselwirkungen des Feststoffes mit Wassermolekülen ausbilden und der resultierende Benetzungswinkel fällt niedriger aus als der berechnete. Nur für den Fall gleicher Wechselwirkungen eines Feststoffes zum adsorbierten Lösungsmittel- wie zum Wassermolekül ist eine gleichstarke Adsorption von Lösungsmittelmolekülen an der Ober- und Grenzfläche zu erwarten, da dann durch den Austausch eines Wasser- durch ein Lösungsmittelmolekül an der Ober- wie an der Grenzfläche die gleiche Änderung der Ober- bzw. Grenzflächenspannung erfolgt (vgl. 4.4.4. und Gl. 5).

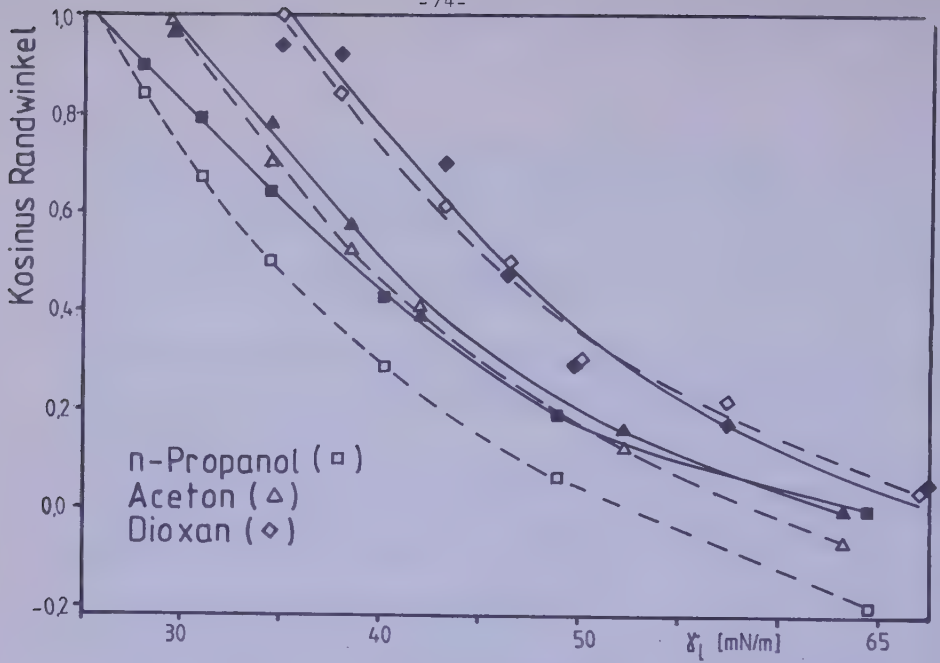


Abb. 29: Vergleich experimentell ermittelter (exp) und berechneter (calc) (Gl. 4) Kurvenverläufe Kosinus Randwinkel/Oberflächenspannung für CPA.
Durchgezogene/unterbrochene Linie: exp/calc Werte

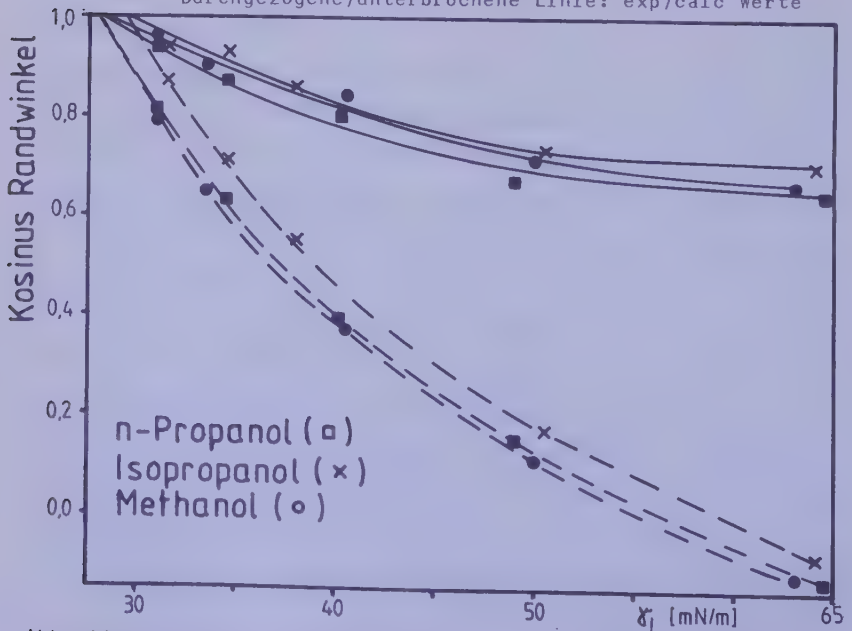


Abb. 30: Vergleich experimentell ermittelter (exp) und berechneter (calc) (Gl. 4) Kurvenverläufe Kosinus Randwinkel/Oberflächenspannung für Theophyllin.
Durchgezogene/unterbrochene Linie: exp/calc Werte

Tab. 11: Berechnete (calc) und experimentell (exp) bestimmte Kosinuswerte der Randwinkel verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische auf CPA, Salicylamid und Theophyllin. Berechnung nach Gl. 4.

	CPA-			SAL-			THF-	
	γ_l (mN/m)	$\cos_{calc}$	$\cos_{exp}$	γ_l (mN/m)	$\cos_{calc}$	$\cos_{exp}$	γ_l (mN/m)	$\cos_{calc}$	$\cos_{exp}$
- Isopropanol	64,0	-0,20	-0,01	64,0	-0,13	0,26	64,0	-0,08	0,70
	50,5	-0,02	0,16	50,5	0,12	0,34	50,5	0,17	0,74
	38,0	0,36	0,49	38,0	0,49	0,64	38,0	0,55	0,86
	31,6	0,62	0,74	31,6	0,79	0,89	34,6	0,71	0,93
	28,5	0,80	0,89	28,5	0,96	0,98	31,6	0,87	0,94
- n-Propanol	64,4	-0,20	0,00	64,4	-0,13	0,29	64,4	-0,13	0,64
	49,1	0,06	0,19	49,1	0,14	0,41	49,1	0,14	0,67
	40,3	0,29	0,43	40,3	0,39	0,60	40,3	0,39	0,80
	34,5	0,50	0,64	34,5	0,62	0,77	34,5	0,63	0,87
	31,0	0,67	0,79	31,0	0,81	0,90	31,0	0,81	0,94
	28,1	0,84	0,90	28,1	0,99	0,97			
- Methanol	62,9	-0,20	0,01	62,9	-0,09	0,30	62,9	-0,12	0,66
	50,0	0,01	0,18	50,0	0,14	0,39	50,0	0,11	0,71
	40,6	0,25	0,46	40,6	0,41	0,62	40,6	0,37	0,84
	33,6	0,51	0,63	33,6	0,70	0,83	33,6	0,65	0,90
	31,0	0,63	0,76	31,0	0,85	0,93	31,0	0,79	0,96
	28,5	0,78	0,85	28,5	1,01	0,98			
- Aceton	63,3	-0,07	0,00	63,3	-0,02	0,33	63,3	-0,04	0,68
	52,3	0,12	0,16	52,3	0,19	0,41	52,3	0,16	0,73
	42,0	0,40	0,39	42,0	0,48	0,60	42,0	0,44	0,77
	38,5	0,52	0,58	38,5	0,62	0,71	38,5	0,57	0,86
	34,4	0,71	0,78	34,4	0,81	0,88	34,4	0,73	0,89
	29,5	0,99	0,96						
- Dioxan	67,3	0,04	0,05	67,3	0,05	0,36	67,3	0,14	0,73
	57,4	0,22	0,17	57,4	0,23	0,47	57,4	0,33	0,75
	50,1	0,40	0,38	50,1	0,41	0,65	50,1	0,53	0,83
	46,6	0,5	0,48	46,6	0,52	0,73	46,6	0,64	0,88
	43,4	0,61	0,70	43,4	0,62	0,83	43,4	0,76	0,94
	38,0	0,84	0,92	38,0	0,86	0,95	38,0	1,02	0,99
	35,0	1,00	0,94	35,0	1,02	0,99			

Die Wechselwirkungen zwischen einem gegebenen Arzneistoff und verschiedenen Lösungsmittelmolekülen sind von deren unterschiedlichen Dispersions- und polaren Kräften (Tab. 32) abhängig. Ein Lösungsmittel/Wasser - Gemisch zeigt bei einer gegebenen Konzentration eine bestimmte Neigung dazu, Lösungsmittelmoleküle wegen der stärkeren Wechselwirkungen der Wassermoleküle untereinander an Ober- bzw. Grenzflächen anzureichern. Die an der Oberfläche befindlichen Lösungsmittelmoleküle (aufgrund der Lösungsmittelkonzentration dort befindlich sowie zusätzlich adsorbierte) sind für die Absenkung der Oberflächenspannung verantwortlich zu machen.

Damit ergibt sich über eine Messung der Oberflächenspannung in diesem System auch eine Beziehung zu den entsprechenden Grenzflächenspannungen. D.h. aber nicht, daß bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische immer bei einer charakteristischen Oberflächenspannung Spreitung erfolgen muß. So wird sich z.B. die Adsorption von Dioxanmolekülen (großer Anteil von Dispersionskräften an der Oberflächenspannung, vgl. Tab. 32) an die Ober- bzw. Grenzfläche jeweils anders auswirken als im Fall von Alkoholen (Anteil der Dispersionskräfte vergleichbar dem von Wasser). Daher wird beobachtet, daß die mit Alkohol/Wasser - Gemischen bestimmten γ_c^{ml}-Werte für einen Arzneistoff jeweils dicht beieinander liegen, während für Dioxan höhere Werte resultieren. Die gleichen Beobachtungen machen Bernett und Zisman (7) bei ihren Untersuchungen an Polyethylen und Polytetrafluorethylen (PTFE). Auch Garhsva et al. (36) finden ähnliche Ergebnisse an gänzlich anderen Feststoffen.

Bei der Verwendung von Aceton/Wasser werden im Vergleich zu Alkohol/Wasser - Gemischen höhere γ_c^{ml}-Werte gefunden. Dies überrascht, wenn man die jeweiligen Anteile der Dispersions- und

polaren Kräfte an der Oberflächenspannung der Lösungsmittel vergleicht, besonders bei n-Propanol, da dieses hinsichtlich der Oberflächenspannung dem Aceton nahezu entspricht (vgl. Tab. 32). Nach oben gegebener Interpretation sollte man daher gleiche γ_c^{ml}-Werte erwarten. Eine Erklärung für dieses Verhalten bietet die Tatsache, daß - im Gegensatz zu Dispersionskräften - die auf polare Kräfte zurückgehenden Wechselwirkungen zwischen 2 Phasen unterschiedlicher Natur sind. So kann man z.B. zwischen einer Dipol- Dipol, einer Dipol - induzierter Dipol und einer Wechselwirkung, die auf Wasserstoffbrücken beruht, unterscheiden (122). Annähernd gleiche Anteile der Dispersionskräfte an der Gesamtoberflächenspannung - und die gleiche Natur der ebenfalls ungefähr gleichstarken polaren Kräfte bewirken im Falle der Alkohol/Wasser - Gemische fast identische γ_c^{ml}-Werte, während Aceton im Gemisch mit Wasser aufgrund der im Vergleich zu den Alkoholen (OH - Gruppe) anders gearteten polaren Kräfte in seiner Oberflächenspannung (C=O - Gruppe) andere polare Wechselwirkungen zu den untersuchten Feststoffen eingeht, die - da höhere γ_c^{ml}-Werte gemessen werden - offensichtlich stärker sind als die der Alkohole.

Da von Arzneistoff zu Arzneistoff die Wechselwirkungen zu ein und demselben Lösungsmittelgemisch konsequenterweise ebenfalls variieren, resultieren unterschiedliche γ_c^{ml}-Werte. Aufbauend auf diesen Vorstellungen lassen sich auch die unterschiedlichen Rangfolgen der γ_c^{ml}-Werte der Arzneistoffe bei Einsatz verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische erklären (Tab. 2, 3 und 10).

Insgesamt stellen die γ_c^{ml}-Werte ein relativ ungeeignetes Kriterium zur Charakterisierung der Benetzbarkeit von Feststoffen dar, da ein Vergleich verschiedener Feststoffe nur bei Verwendung eines bestimmten Lösungsmittel/Wasser - Gemisches mög-

lich ist. Diese Werte erlauben aber in gewissem Rahmen eine Unterscheidung von Feststoffen nicht nur im Hinblick auf ihre Fähigkeiten, auf Dispersionskräften beruhende Wechselwirkungen einzugehen, sondern auch eine Unterscheidung hinsichtlich ihrer polaren Kräfte. Im Fall von γ_c -Werten, die mit unpolaren Lösungsmitteln erhalten werden, ist dagegen lediglich eine Differenzierung hinsichtlich der Benetzung durch nur Dispersionskräfte besitzende Flüssigkeiten gegeben ($\gamma_c = \gamma_s^d$).

4.4.3. Diskussion der Verläufe von Randwinkel/Oberflächenspannungs - Kurven bei Verwendung binärer Gemische

Betrachtet man die Kurvenverläufe in Abb. 25 insgesamt, so fällt bei einigen die Ausbildung von Randwinkelplateaus und - maxima trotz abnehmender Oberflächenspannung auf. Mit zunehmender Hydrophilie der Arzneistoffe verstärkt sich dieser Effekt. Lediglich im Fall sehr schlecht benetzbarer Arzneistoffe, wie z.B. CPA, ist mit einer erniedrigten Oberflächenspannung auch ein Absinken des Randwinkels gegeben. Ähnliche Beobachtungen machen Pyter, Zografi und Mukerjee (96) bei der Untersuchung der Benetzung polarerer Polymere durch Tensidlösungen und Efentakis und Fell bei der Benetzung von Salicylsäure und Paracetamol durch Tensidlösungen (21) sowie von Paracetamol durch Methanol/Wasser - Gemische (27). Auch die von Dann (17) durchgeführten Untersuchungen zur Benetzung durch Ethanol/Wasser - Gemische zeigen eine prinzipielle Übereinstimmung der Kurvenverläufe Randwinkel/Oberflächenspannung und der Ergebnisse: Mit steigender Polarität des Feststoffes flachen die Kurven stärker ab.

Eine Erklärung für das Auftreten von Randwinkelplateaus bzw. - maxima bei polaren Feststoffoberflächen (Abb. 25) ist, daß hydrophile Stoffe aufgrund ihrer stärkeren Wechselwirkungen mit Wasser

(kleine Randwinkel) durch Zusatz von organischem Lösungsmittel an der Grenzfläche eine Verminderung der Stärke ihrer Wechselwirkungen zum netzenden Medium erfahren - die Grenzflächenspannung steigt also an und kompensiert bzw. übersteigt so die Erniedrigung der Oberflächenspannung der netzenden Flüssigkeit.

Dies soll im folgenden aufgrund theoretischer Überlegungen zur Adsorption von Lösungsmittelmolekülen weiter ausgeführt werden.

4.4.4. Theoretische Überlegungen zur Benetzung von Feststoffen durch binäre Flüssigkeitsgemische

Kennt man bei der Benetzung eines Feststoffes durch eine Flüssigkeit die Anteile an Dispersions- und polaren Kräften der beiden Oberflächenspannungen, so läßt sich der Randwinkel aus zwei Gesetzmäßigkeiten ableiten: dem Youngschen Gesetz (Gl. 3) zum einen und zum anderen aus der Beziehung, die die Abhängigkeit der Grenzflächenspannung fest/flüssig von der Oberflächenspannung der Flüssigkeit und des Feststoffes sowie deren Dispersionskraft- und deren polaren Anteilen beschreibt (Gl. 5).
Sind auf polare Kräfte zurückgehende Wechselwirkungen an der Ausbildung der Grenzflächenspannung beteiligt, werden verschiedene mathematische Möglichkeiten zur Charakterisierung der auftretenden Wechselwirkungen angegeben. So finden das arithmetische (130), das geometrische (91) und das harmonische Mittel (122) Verwendung. In diesen Untersuchungen wird versucht, die aus den jeweiligen Kräften resultierenden Wechselwirkungen mit dem geometrischen Mittel zu nähern:

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_l - 2\left[\sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d} + \sqrt{\gamma_s^p \gamma_l^p}\right] \qquad \text{Gl. 5}$$

Gl. 5 kann durch folgende Modellvorstellung veranschaulicht werden: Die Grenzfläche eines Systems fest/flüssig wird durch die feste Phase I und die flüssige Phase II gebildet. Beide

Phasen sind mit der ihr jeweils gegebenen Oberflächenspannung bestrebt, sich voneinander weg zu bewegen. Damit ist die Summe der trennenden Kräfte gleich der Summe der Oberflächenspannungen von fester und flüssiger Phase ($\gamma_s + \gamma_l$). Phase I und II sind aufgrund ihrer Dispersionskraft- (γ^d) und ggf. polaren Anteile (γ^p) an der Oberflächenspannung in der Lage, miteinander Wechselwirkungen einzugehen, die den trennenden Kräften entgegenwirken: $- \left[\sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d} + \sqrt{\gamma_s^p \gamma_l^p}\right]$. Da sowohl die Wechselwirkungen der festen mit der flüssigen Phase als auch umgekehrt der flüssigen mit der festen der Phasentrennung entgegenwirken, ist dieser Betrag zweifach anzusetzen.

Diese Gleichung stellt nur eine Näherungsformel hinsichtlich der tatsächlich wirkenden Kräfte dar, da allgemein von "polaren" Kräften gesprochen wird, ohne deren jeweiligen Typ (vgl. 4.4.2.) zu berücksichtigen. Zudem werden Fragen der Oberflächenentropie und der Packungsdichte der jeweils wechselwirkenden Moleküle an den Oberflächen nicht berücksichtigt (38, 132).

Bei Einsatz binärer Flüssigkeitsgemische, so z.B. Alkohol/Wasser - Gemischen, wird die resultierende Grenzflächenspannung durch die Gegenwart von gelösten Molekülen der zweiten Komponente in der Grenzfläche beeinflußt. Liegt eine ideale Mischung vor, d.h. für das hier verwendete Beispiel gleiche Stärke der Wechselwirkungen zwischen Wassermolekülen einerseits und Wasser- und Alkoholmolekülen andererseits, so wird sich die resultierende Oberflächenspannung des Gemisches additiv aus den Oberflächenspannungen der beiden Bestandteile im Verhältnis ihrer Molenbrüche zusammensetzen.

Wird hingegen durch Anreicherung eines Bestandteils, z.B. Alkohol , in der Oberfläche ein Gewinn an Wechselwirkungsenergie erzielt (Verminderung von Alkohol/Wasser - Kontakten), wie es bei

realen Mischungen der Fall ist, so wird die Oberflächenspannung der Flüssigkeit durch diese Komponente überproportional stärker bestimmt (vgl. Abb. 3).

Liegen an anderen Grenzflächen ähnliche Verhältnisse vor, so wird das Wasser ebenfalls bestrebt sein, dort Alkoholmoleküle anzureichern. Die Anreicherung von Molekülen an der Grenzfläche ist dabei zusätzlich zu der Verminderung von Alkohol/Wasser - Kontakten auf Wechselwirkungen zwischen dem beteiligten Lösungsmittel und dem Feststoff zurückzuführen.

Die Kräfte, die bestrebt sind, die beiden in Kontakt stehenden Phasen zu trennen, setzen sich nunmehr aus der Oberflächenspannung des Feststoffes und der Oberflächenspannung des Flüssigkeitsgemisches mit einer Zusammensetzung der Komponenten, wie sie an der Grenzfläche gegeben ist, zusammen. Wechselwirkungen zwischen Feststoff und Flüssigkeit finden durch die direkt an der Grenzfläche befindlichen Flüssigkeitsmoleküle statt. Dabei hängt der Anteil der wechselwirkenden Alkohol- bzw. Wassermoleküle vom Grad der Anreicherung ab. Es gilt dann:

$$\gamma_{sl} = \gamma_s + \gamma_1^{ROH/W} - 2\left[x_{s(ROH)}\left[\sqrt{\gamma_s^d \gamma_{ROH}^d} + \sqrt{\gamma_s^p \gamma_{ROH}^p}\right] + x_{s(W)}\left[\sqrt{\gamma_s^d \gamma_W^d} + \sqrt{\gamma_s^p \gamma_W^p}\right]\right] \qquad \text{Gl. 6}$$

Index ROH, W = Alkohol bzw. Wasser

$x_{s(ROH)}$, $x_{s(W)}$ = Molenbruch Alkohol bzw. Wasser in der Grenzfläche

$\gamma_1^{ROH/W}$ = Oberflächenspannung eines Alkohol/Wasser - Gemisches mit dem Molenbruch $x_{s(ROH)}$ in der Oberfläche

Bei gleicher Adsorption der Alkoholmoleküle an Ober- und Grenzfläche ist $\gamma_1^{ROH/W}$ gleich der Oberflächenspannung der eingesetzten Lösung. Bei ungleicher Adsorption entspricht $\gamma_1^{ROH/W}$ hingegen

nicht der Oberflächenspannung des netzenden Alkohol/Wasser - Gemisches.

Diesen Überlegungen folgend wird versucht, aus den ermittelten Anteilen der Dispersions- und polaren Kräfte an den Oberflächenspannungen von Isopropanol und Wasser als Flüssigkeiten einerseits (Tab. 32) sowie CPA, Salicylamid, Chloramphenicol und Theophyllin als Feststoffe andererseits (Tab. 24), die oben experimentell ermittelten Abhängigkeiten des Randwinkels von der Oberflächenspannung des jeweiligen Isopropanol/Wasser - Gemisches (Abb. 25) rechnerisch nachzuvollziehen. Dazu wird der Anteil der Ober- bzw. Grenzfläche benötigt, der bei einer gegebenen Konzentration von Alkoholmolekülen besetzt ist. Eine Abschätzung dieser Größe soll im folgenden erfolgen.

Betrachtet man die auf Dispersions- bzw. polare Kräfte zurückgehenden Anteile an der Oberflächenspannung von Isopropanol und Wasser (Tab. 32), so fällt auf, daß die an der Oberflächenspannung beteiligten Dispersionskräfte beider Flüssigkeiten annähernd gleich sind (19,5 bzw. 21,8 mN/m) und sich nur die aus polaren Kräften resultierenden Anteile stark unterscheiden (3,5 bzw. 51,0 mN/m).

Nimmt man an, daß sich die Oberflächenspannung eines Gemisches anteilig aus den Werten der Oberflächenspannungen beider Lösungsmittel zusammensetzt, so kann man eine Berechnung der Oberflächenbesetzung durch Isopropanolmoleküle ausgedrückt als Molenbruch in Abhängigkeit von der jeweils herrschenden Oberflächenspannung durchführen (Gl. 7).

$$a \cdot x_{s(ROH)} + \left[1 - x_{s(ROH)}\right] \cdot b = c \qquad \text{Gl. 7}$$

a = Oberflächenspannung von Isopropanol

b = Oberflächenspannung von Wasser

c = Oberflächenspannung des Isopropanol/Wasser - Gemisches

$x_{s(ROH)}$ = Molenbruch Isopropanol in der Oberfläche des Gemisches

Die Besetzung der Oberfläche durch Isopropanolmoleküle bei gegebenen Oberflächenspannungen zeigt Abb. 31.
Vergleicht man Besetzungen der Oberfläche ($Molenbruch_{ROH}$ in der Oberfläche) in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration an Isopropanol im Fall einerseits realer (aus Abb. 3 und 31), andererseits idealer Gemische ($Molenbruch_{ROH}$ in der Oberfläche gleich $Molenbruch_{ROH}$ eingesetzt), so erhält man durch Subtraktion die zusätzliche Besetzung der Oberfläche durch Isopropanolmoleküle im Fall des jeweils vorliegenden realen Gemisches (Abb. 32). Es zeigt sich erwartungsgemäß, daß sich Isopropanol bei relativ niedrigen Konzentrationen sehr stark an der Oberfläche anreichert. Dabei durchläuft die durch Anreicherung zuzätzlich besetzte Oberfläche ein Maximum bei ca. 37,5 %(V/V) an Isopropanol. Diese Konzentration ist mit dem cmc-Wert von Tensidlösungen vergleichbar.
Aufbauend auf Daten aus Abb. 31 erfolgt über Gl. 3 und 6 die Berechnung von Randwinkel/Oberflächenspannungs - Kurven für CPA, Salicylamid, Chloramphenicol und Theophyllin unter der Annahme gleicher Besetzung der Ober- und Grenzfläche durch Alkoholmoleküle. Abb. 33 zeigt experimentell ermittelte und berechnete Kurven der 4 Wirkstoffe.
Die Übereinstimmung der Kurvenverläufe bei CPA ist in Anbetracht der vereinfachten Modellanschauung mit den ihr zugrunde liegenden Annahmen und der Fehlermöglichkeiten bei der Bestimmung der Feststoffoberflächenspannung sehr deutlich, so daß in diesem Fall auf eine Anwendbarkeit dieses Modells geschlossen werden kann. Die relativ starken Abweichungen im Fall der polareren

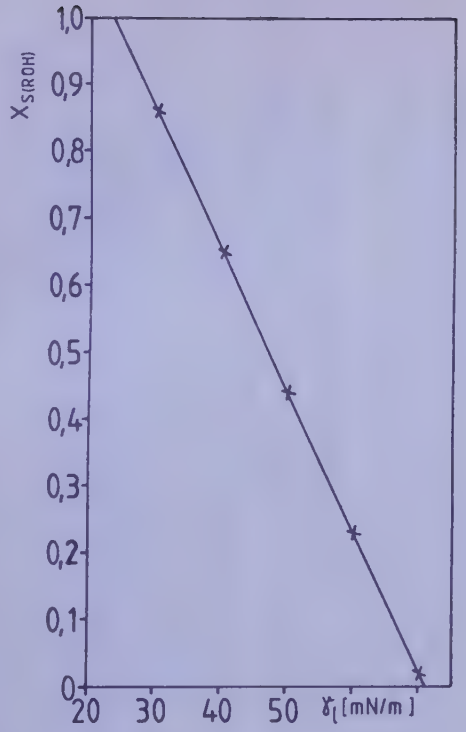


Abb. 31: Besetzung der Oberfläche von Isopropanol/Wasser - Gemischen durch Alkoholmoleküle ($x_{s(ROH)}$) in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung der Lösung (nach Gl. 7).

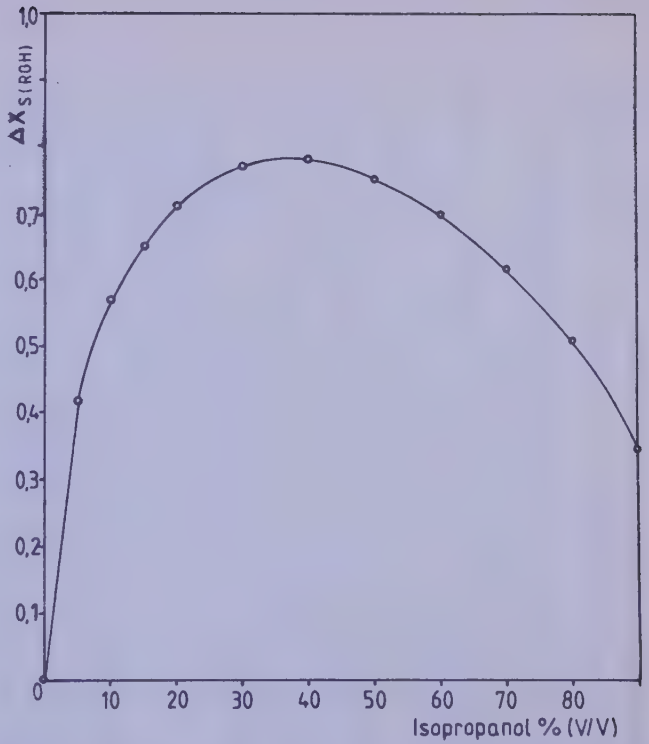


Abb. 32: Differenz der Oberflächenbesetzung durch Alkoholmoleküle bei realen und idealen Isopropanol/Wasser - Gemischen ($\Delta x_{s(ROH)}$) in Abhängigkeit von der eingesetzten Konzentration an Alkohol.

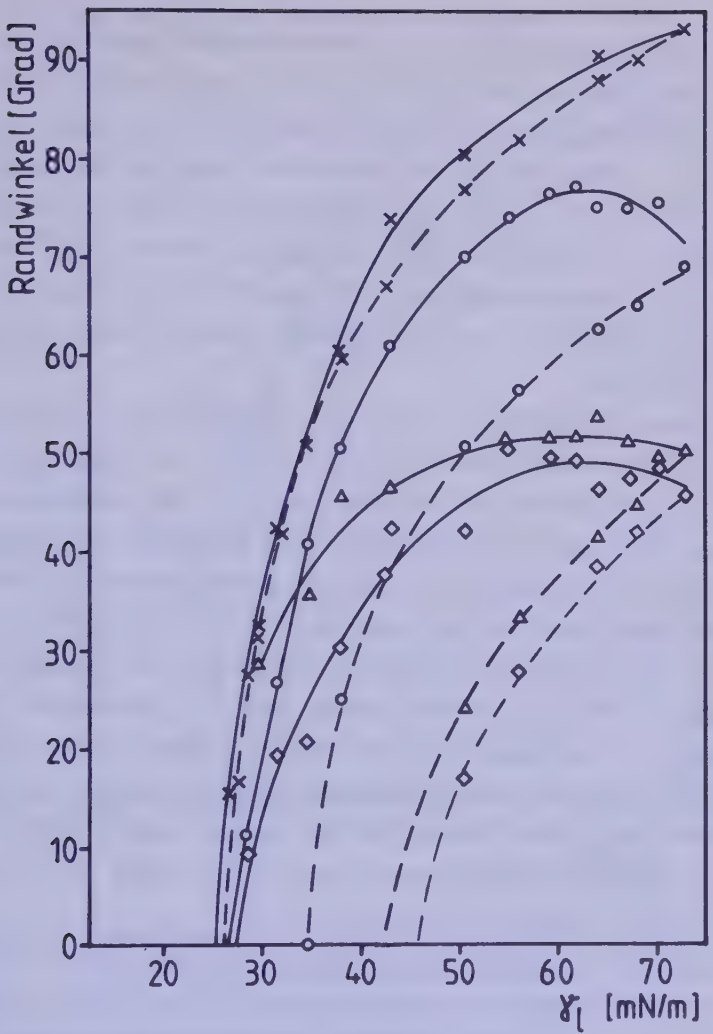


Abb. 33: Berechnete (Gl. 3 und 6) sowie experimentell bestimmte Kurvenverläufe Randwinkel/Oberflächenspannung bei Isopropanol/Wasser - Gemischen.
x = CPA, o = Salicylamid, ◇ = Theophyllin, △ = Chloramphenicol
unterbrochene Linie: berechnete Randwinkel
durchgezogene Linie: experimentell bestimmte Randwinkel

Arzneistoffe lassen sich auf mehrere Ursachen zurückführen:

a) Zum einen kann man sie mit Hilfe der Unterschiede im Charakter a der Benetzung beteiligter polarer Kräfte von Oberflächenspannungen erklären (vgl. 4.4.2.). Mit zunehmender Polarität des benetzten Feststoffes (vgl. 5.1.) wird dieser Einfluß stärker hervortreten. Durch ein "Nichtpassen" (d.h. Nichtgleichartigkeit, 122) der beteiligten polaren Kräfte wird die Grenzflächenspannung fest/flüssig und damit auch der resultierende Randwinkel höher ausfallen als berechnet.

b) Andererseits kann man vermuten, daß durch die Ausrichtung der adsorbierten Alkoholmoleküle diese nicht in der Lage sind, neben den auf Dispersionskräften beruhenden auch noch vollständige polare Wechselwirkungen zum Arzneistoff einzugehen, da die dazu befähigte Hydroxylgruppe von der Feststoffoberfläche weg weist. Dies hätte ebenfalls die Konsequenz höherer Grenzflächenspannungen als berechnet und daraus resultierend höherer Randwinkel. Abb. 34 und 35 zeigen dies an Hand über Gl. 6 berechneter Randwinkel in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung. Die Winkel wurden unter der Annahme berechnet, daß keine polaren Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Alkohol möglich sind. Eine auf diese Weise durchgeführte Berechnung erbringt die Ausbildung deutlicher Randwinkelplateaus.

c) Auch ist anzunehmen, daß die Adsorptionsverhältnisse nicht - wie oben angenommen - an der Oberfläche zu Luft und der Grenzfläche zum Arzneistoff annähernd gleich sind. Wie aus Abb. 36, die über Gl. 6 berechnete Grenzflächenspannungen in Abhängigkeit von der Isopropanolkonzentration zeigt, deutlich wird, sinkt mit zunehmender Isopropanolkonzentration die Grenzflächenspannung zu Salicylamid ab. Nimmt man an, daß bei gegebener Konzentration des Alkohols weniger Isopropanolmoleküle an der

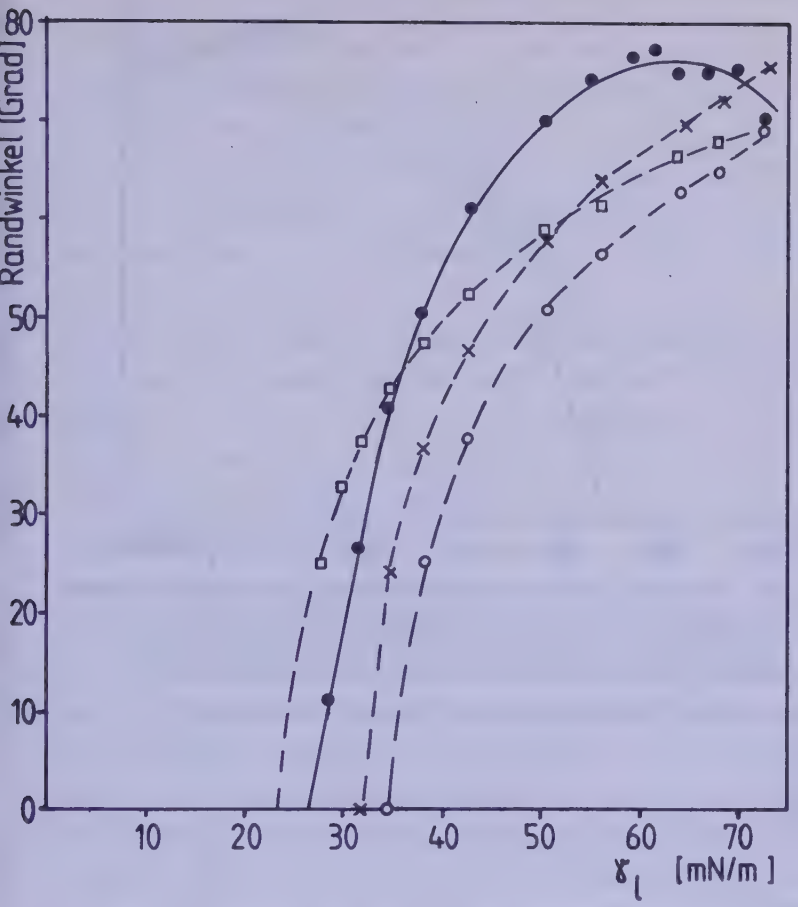


Abb. 34: Für Salicylamid berechnete Randwinkel in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung (Isopropanol/Wasser - Gemische).
durchgezogene Linie: experimentell bestimmte Werte
unterbrochene Linie: berechnete Werte (Gl. 3 und 6)
o = ohne weitere Annahmen berechnet
□ = berechnet unter der Annahme, daß keine polaren Wechselwirkungen Isopropanol/Arzneistoff auftreten
X = berechnet unter der Annahme, daß γ_s^p = 8,0 mN/m.

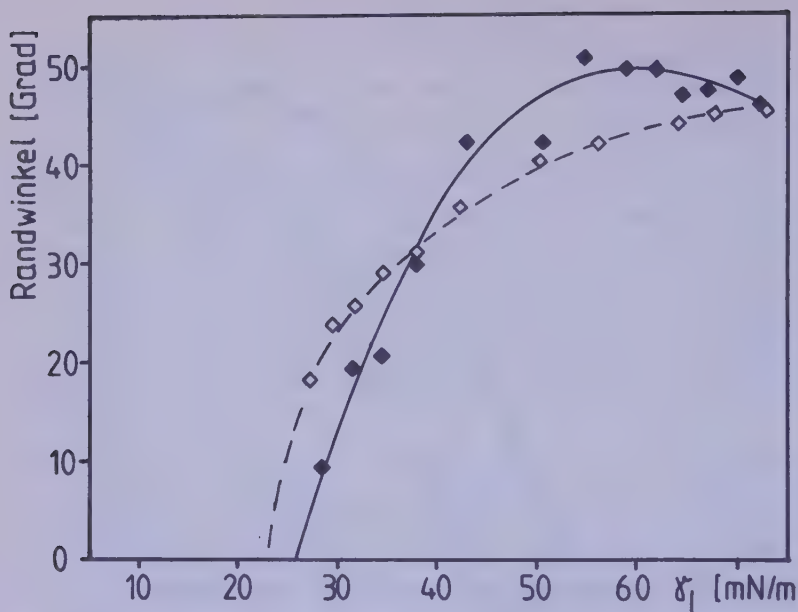


Abb. 35: Für Theophyllin berechnete Randwinkel in Abhängigkeit von der Oberflächenspannung (Isopropanol/Wasser - Gemische). durchgezogene Linie: experimentell bestimmte Werte; unterbrochene Linie: berechnete Werte, Annahme: keine polaren Wechselwirkungen Isopropanol/Arzneistoff.

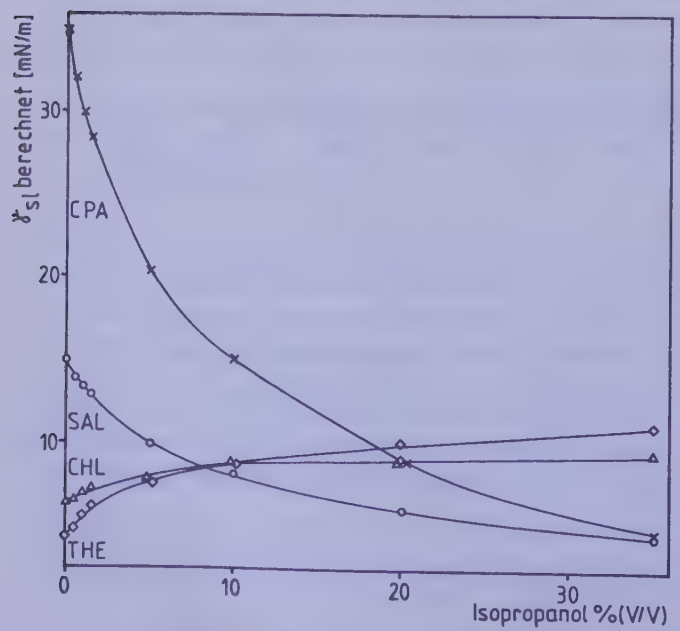


Abb. 36: Berechnete Grenzflächenspannungen (Gl. 6) in Abhänc der Konzentration an Isopropanol.

Grenzfläche adsorbiert werden als an der Oberfläche zu Luft, so hat dies vergleichsweise kleinere Randwinkelkosini (Gl. 3) zur Folge, also höhere Winkel. Eine aufgrund des polaren Anteils an der Feststoffoberflächenspannung von Salicylamid geringere Adsorption von Alkoholmolekülen an der Grenzfläche ist wegen der vergleichsweise stärkeren Wechselwirkungen zu Wasser zu erwarten (vgl. 4.4.3.).

Im Fall von Chloramphenicol und Theophyllin hingegen wäre aufgrund der vorliegenden experimentellen Daten eine stärkere Adsorption von Isopropanolmolekülen an der Grenzfläche zu fordern, da hieraus höhere Grenzflächenspannungen resultieren würden (Abb. 36) und somit höhere Randwinkel (Gl. 3). Dagegen spricht allerdings ein Vergleich der Wechselwirkungsenergiebilanzen von Ober- und Grenzflächenadsorptionen des Alkohols (vgl. auch 4.4.2.). Es besteht daher keine Tendenz dazu, mehr Isopropanolmoleküle an der Grenzfläche zu Chloramphenicol und Theophyllin als an der zu Luft anzureichern, sondern eher weniger. Eine im Vergleich zur Oberfläche weniger stark ausgeprägte Anreicherung von Isopropanol an der Grenzfläche würde aber zu verstärkten Wechselwirkungen zwischen Flüssigkeit und Theophyllin bzw. Chloramphenicol führen und eine niedrigere Grenzflächenspannung als berechnet zur Folge haben und damit keine Erklärung für die beobachtete Diskrepanz zwischen berechneten und experimentellen Kurvenverläufen (Abb. 33) bieten. Daraus wäre im Gegenteil abzuleiten, daß der Anstieg der Grenzflächenspannung durch sich an der Grenzfläche anreicherndes Isopropanol noch ausgeprägter sein müßte als hier vermutet.

d) Es ist fraglich, ob das zur Berechnung der polaren Wechselwirkungen herangezogene geometrische Mittel (Gl. 6) geeignet ist, die vorliegenden Verhältnisse zu charakterisieren (122).

e) Auch geringe Fehler bei der Bestimmung des polaren Anteils an der Feststoffoberflächenspannung wirken sich erheblich aus. Setzt man z.B. im Fall des Salicylamids statt 11,5 mN/m 8,0 mN/m für den polaren Anteil an der Feststoffoberflächenspannung ein (dies entspricht einem Randwinkel gegen Wasser von ca. 75 Grad, vgl. Tab. 9), so nähert sich die berechnete Kurve der experimentellen deutlich an (Abb. 34).

Insgesamt bleibt festzuhalten, daß durch den Zusatz des Alkohols die Grenzflächenspannung zwischen dem Alkohol/Wasser - Gemisch und einem relativ unpolaren Feststoff (CPA, Salicylamid) sinkt, im Fall von polareren Substanzen (Chloramphenicol, Theophyllin) hingegen steigt (Abb. 36). Bei den letzteren kommt es daher durch den Alkoholzusatz zu zwei den Randwinkel gegenteilig beeinflussenden Prozessen: einer Absenkung der Oberflächenspannung des Lösungsmittelgemisches einerseits und einem Ansteigen der Grenzflächenspannung fest/flüssig andererseits. Die hier entwickelte Modellanschauung kann somit das trotz der sinkenden Flüssigkeitsoberflächenspannung nur langsame Abfallen des Randwinkels bei polareren Arzneistoffen erklären.

Diese Überlegungen sollten im Prinzip auch auf alle anderen Gemische übertragbar sein.

4.4.5. Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit reinen Lösungsmitteln

Eine Spreitung des Lösungsmittels auf dem jeweiligen Feststoff wird dann eintreten, wenn sich die Dispersions- und polaren Kräfte der beiden beteiligten Oberflächenspannungen derart ergänzen, daß gilt:

$$\cos\theta = \frac{\gamma_s - \gamma_{sl}}{\gamma_l} = 1 \qquad \text{Gl. 8}$$

Tab. 12 zeigt die Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung des jeweiligen Lösungsmittels. Im Bereich großer Oberflächenspannungen werden höhere Randwinkel erhalten. Niedrigere Oberflächenspannungen hingegen führen je nach Lösungsmittel zu stark streuenden Randwinkeln. Eine Extrapolation von γ_c-Werten aus Beziehungen Kosinus Randwinkel/Oberflächenspannung (Abb. 37) wird daher relativ ungenau. Über lineare Regression ermittelte γ_c-Werte der Arzneistoffe CPA und Salicylamid liegen bei ca. 31 mN/m. Eine Beziehung für die Werte von Theophyllin ist kaum gegeben (r^2 = 0,6568).
Ein mit reinen Lösungsmitteln bestimmter γ_c-Wert wird in den meisten Fällen nur mit solchen Flüssigkeiten, die nur auf Dispersionskräften beruhende Wechselwirkungen ausüben können, Aussagekraft besitzen und zwar im Hinblick auf den Anteil von Dispersionskräften an der Oberflächenspannung des Feststoffes. Ein γ_c-Wert, der auch polare Wechselwirkungen erfaßt, wird schwer zu ermitteln sein, da er auch den jeweiligen Typ der auftretenden polaren Kräfte berücksichtigen muß. Dies würde bedeuten, daß die Bestimmungen durchgeführt werden müßten entweder mit Flüssigkeiten, die ausschließlich polare Wechselwirkungen des gleichen Typs eingehen können oder mit Flüssigkeiten, die bei variierenden polaren Anteilen an der Oberflächenspannung gleiche Dispersionskräfte aufweisen. Die Verwendung von Lösungsmittelgemischen (4.4.2.) kommt dieser Bedingung nahe.

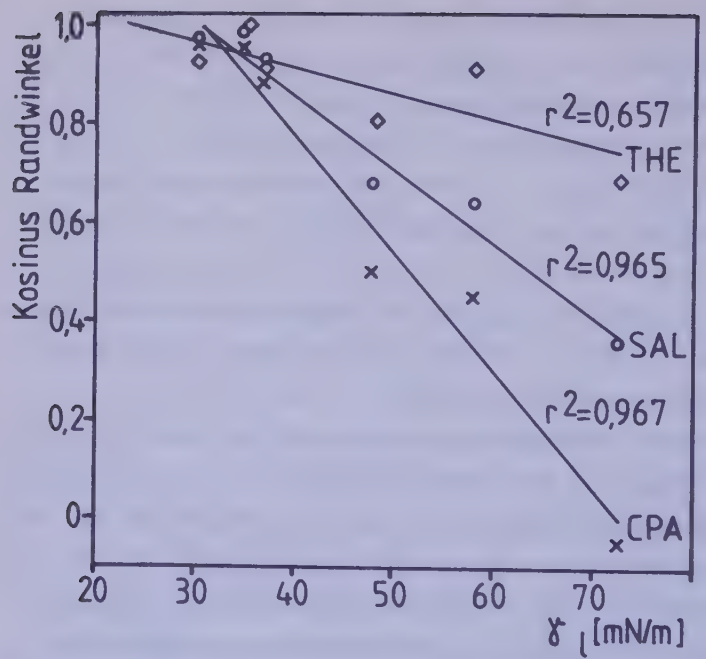


Abb. 37: Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mit reinen Lösungsmitteln bei 20 ± 1°C.

Tab. 12: Randwinkel (Grad) verschiedener Arzneistoffe gegen reine Lösungsmittel bei 20 ± 1°C, $\bar{x}$ (±s), mindestens 2 Preßlinge

Wirkstoff / Lösungsmittel γ_l (mN/m)	CPA	SAL	THE	PZ
Wasser (72,8)	93(2,1)	69(3,3)	64(3,0)	20(3,6)
Formamid[a] (58,2)	63(1,8)	50(1,8)	25(2,7)	22(1,9)
Ethylenglycol[a] (48,3)	60(1,3)	47(1,4)	36(1,4)	17(1,4)
Ricinusöl (36,9)	28(1,5)	22(1,1)	23(1,5)	20(1,3)
Dioxan (35,0)	18(1,4)	8(1,8)	0	0
Paraffin (dünnflüssig) (30,2)	17(1,2)	14(1,1)	23(1,0)	14(1,3)

[a] Oberflächenspannung aus (63)

4.5. Netzung mit Tensidlösungen

Der Einsatz von Tensiden als Hilfsstoffe in der Arzneiformung soll häufig dazu dienen, die Resorptionsgeschwindigkeit schlecht verfügbarer Arzneistoffe zu verbessern (25). In-vitro-Experimente zeigen, daß diese Wirkung von Tensiden vornehmlich auf zwei Effekten beruht. Zum einen erfolgt - hauptsächlich in Konzentrationen oberhalb des cmc-Wertes - eine Erhöhung der Löslichkeit des Wirkstoffes und damit auch seiner Lösungsgeschwindigkeit. Zum anderen wird - und dies in entscheidendem Maße auch in Konzentrationen unterhalb des cmc-Wertes - durch eine Verbesserung der Benetzbarkeit die effektive, dem Lösungsmittel zur Verfügung stehende Oberfläche vergrößert und dadurch eine erhöhte Auflösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes erreicht (118). Randwinkelmessungen Arzneistoff/Tensidlösung erlauben eine differenzierte Untersuchung dieses Einflusses.

Wie bei der Netzung mit Lösungsmittel/Wasser - Gemischen ist natürlich auch bei der Verwendung von Tensidlösungen mit der Anreicherung von gelösten Molekülen an der Grenzfläche fest/flüssig zu rechnen. Bei der Benetzung von "low energy" - Oberflächen durch Tensidlösungen orientieren sich dabei die adsorbierten Tensidmoleküle mit dem hydrophoben Teil in Richtung Festkörperoberfläche (7, 11, 12, 130). Eine umgekehrte Adsorption mit dem hydrophilen Teil in Richtung des Feststoffes wird nur erfolgen, wenn sehr starke Wechselwirkungen dieses Teils zum Feststoff bestehen (12, 35, 93, 99). Oberhalb der cmc beobachtet man z.T. trotzdem eine Hydrophilierung, die auf Ausbildung von Doppelschichten zurückgeführt werden kann (99, 103).

Im Falle der hier untersuchten Arzneistoffe ("low energy" - Oberflächen) können damit die netzenden Lösungen bei Verwendung relativ hoher Tensidkonzentrationen vom Aufbau ihrer Oberfläche her

als kohlenwasserstoffartige Flüssigkeiten angesehen werden (7). Es liegen also mit der Benetzung durch Lösungsmittel/Wasser - Gemische vergleichbare Verhältnisse vor. So finden Bernett und Zisman (7) bei der Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung von PTFE und Polyethylen mit verschiedenen Tensidlösungen und auch Alkohol/Wasser - Gemischen den gleichen Wert wie bei der Verwendung von reinen organischen Flüssigkeiten.
Im folgenden sollen Untersuchungen hierzu an den Arzneistoffen CPA, Salicylamid, Theophyllin und Phenazon mit zwei Tensiden, dem nichtionischen Polyethylenglycolsorbitanmonooleat (PSO) und dem ionischen Natriumlaurylsulfat (NaLS) durchgeführt werden. Da für pharmazeutische Verwendungszwecke üblicherweise kein speziell gereinigtes Produkt zum Einsatz kommt, werden in den folgenden Untersuchungen die üblichen Handelsprodukte eingesetzt. Insbesondere im Fall des PSO ist daher zu beachten, daß nicht eine definierte Verbindung, sondern ein Gemisch mehrerer verwandter Strukturen vorliegt. Die Tenside werden i.a. in Konzentrationen bis knapp unterhalb der cmc eingesetzt, so daß eine Veränderung der Löslichkeit nicht berücksichtigt werden muß.

4.5.1. Messung der Oberflächenspannung

Um die Oberflächenspannung im Gleichgewichtszustand zu erfassen, wird eine statische Meßmethode (Wilhelmy - Platte) herangezogen. Damit lassen sich Alterungs- bzw. Drifterscheinungen, die bei Verwendung dynamischer Techniken zu beobachten sind, vermeiden (20, 120, vgl. auch D 1.1.).
Natriumlaurylsulfat (NaLS)
Da kein hochgereinigtes Produkt verwendet wird, ist mit charakteristischen Veränderungen der Oberflächenspannung/Konzentrations - Kurven zu rechnen. Tatsächlich ist ein Minimum zu beobachten (Abb. 38), das auf Verunreinigungen durch ein sich stark an

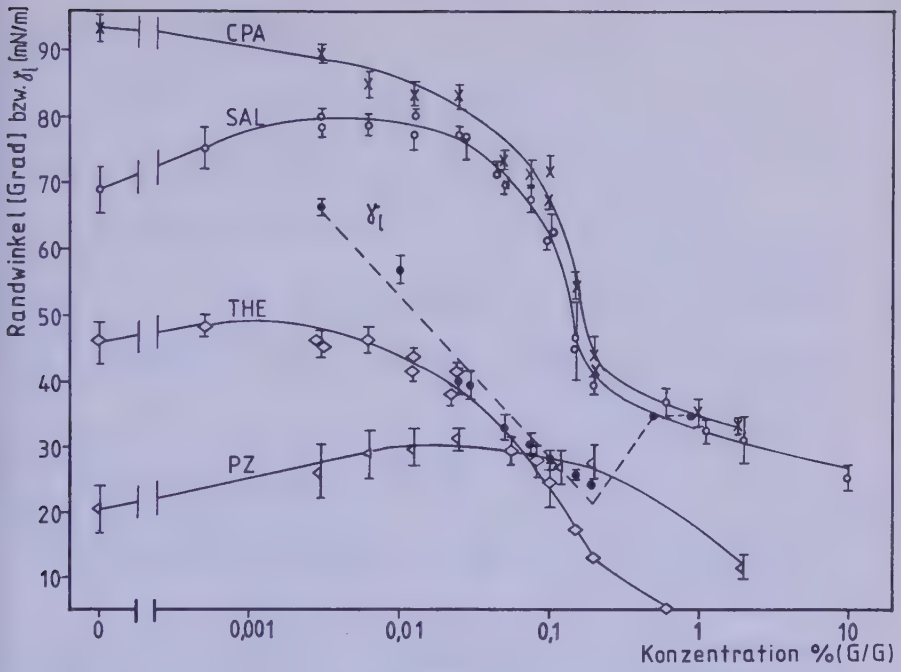


Abb. 38: Abhängigkeit des Randwinkels und der Oberflächenspannung (γ_l) von der Konzentration an Natriumlaurylsulfat.
Nur einseitig angegebene Standardabweichungen kennzeichnen Doppelmessungen in weitem zeitlichen Abstand.
Werte ohne Standardabweichung: Mittelwert, n=2.

der Oberfläche anreicherndes Molekül wie Laurylalkohol schließen läßt (24). Die Oberfläche der hier verwendeten NaLS-Lösungen kann also insofern als homogen betrachtet werden, als der hydrophobe Molekülteil jeweils aus einer C_{12}-Kette besteht.

Der cmc-Wert des eingesetzten NaLS liegt bei ca. 0,2% (G/V, 20 ± 1°C) und entspricht damit demjenigen reiner Tensidlösungen (24).

Polyethylenglycolsorbitanmonooleat (PSO)

Im Falle von PSO zeigt sich im Gegensatz zu NaLS ein theoretisch zu erwartender Kurvenverlauf (Abb. 39). PSO erniedrigt die Oberflächenspannung von Wasser im Vergleich zu NaLS bereits in sehr viel niedrigeren Konzentrationen. Die maximal erreichte Absenkung der Oberflächenspannung von etwa 40 mN/m stimmt gut mit Literaturwerten überein (29, 69). Der cmc-Wert liegt bei einer Konzentration von etwa 0,006 - 0,008 (G/V, 20 ± 1°C) und ist damit mit Literaturdaten vergleichbar (0,0008% bei 37°C) (41).

Die im Vergleich zu NaLS höhere Oberflächenaktivität des PSO läßt eine ebenfalls schon bei niedrigen Konzentrationen eintretende Randwinkelabsenkung erwarten. Sie erklärt sich aus der hydrophoberen Natur des Moleküls, die sich auch im HLB-Wert ausdrückt (15,0 gegenüber 40,0 von NaLS).

4.5.2. Messung der Randwinkel von Arzneistoffen gegen Tensidlösungen

Ein Großteil der Randwinkel gegen Tensidlösungen werden zeitabhängig verfolgt, da nicht auszuschließen ist, daß nach dem Aufsetzen des Tropfens auf den jeweiligen Arzneistoffpreßling die neu geschaffene Flüssigkeitsoberfläche noch nicht mit Tensidmolekülen entsprechend der eingesetzten Konzentration gesättigt

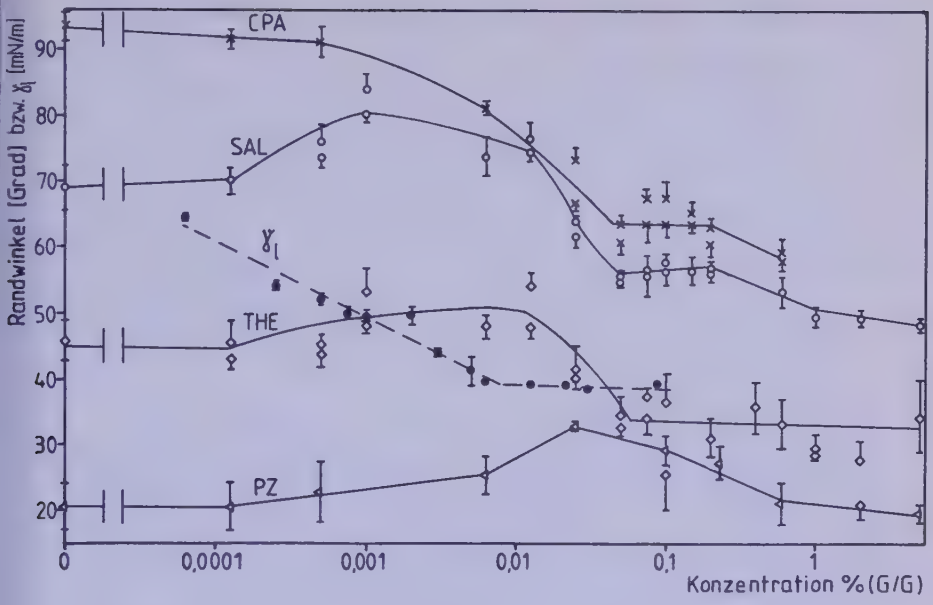


Abb. 39: Abhängigkeit des Randwinkels und der Oberflächenspannung (γ_l) von der Konzentration an Polyethylenglycolsorbitanmonooleat.
Nur einseitig angegebene Standardabweichungen kennzeichnen Doppelmessungen in weitem zeitlichen Abstand.

ist. So kann in einigen Fällen tatsächlich ein zu Beginn der Messung überproportional starker Abfall des gemessenen Randwinkels festgestellt werden, der nach ca. einer Minute in den auch für die anderen bisher untersuchten Lösungsmittel/Wasser - Gemische charakteristischen linearen Randwinkelabfall mit der Zeit übergeht (4.2.3.6.). In diesen Fällen läßt sich der "wahre" Randwinkel durch Extrapolation des linearen Teils der Kurve auf die Zeit t = 0 erhalten. Nur in wenigen Fällen erbringt diese Korrektur aber Unterschiede von mehr als 3 Grad, daher wird i.a. darauf verzichtet.

Abb. 38 und 39 zeigen Randwinkel zwischen Arzneistoffen und Tensidlösungen in Abhängigkeit von der Konzentration der Tenside. Weder NaLS - noch PSO-Zusätze sind in der Lage, auf einem der untersuchten Arzneistoffe Spreitung zu erzielen. Lediglich die Kombination Theophyllin/NaLS ergibt Werte um Null Grad.

Auffallend ist bei CPA, Salicylamid und Theophyllin in Kombination mit NaLS, daß steigender Tensidzusatz den Randwinkel anfangs nur wenig, in der Nähe der cmc stark erniedrigt. Nach Überschreiten des cmc-Wertes ist die Abnahme des Randwinkels nur noch gering (CPA, Salicylamid). Vergleichbare Ergebnisse finden sich in der Literatur (7, 13, 21, 96). Ähnlich verhalten sich diese Arzneistoffe auch gegenüber PSO-Lösungen, wobei allerdings der steile Abfall zu Konzentrationen oberhalb der cmc verschoben ist.

Ein mit diesen Beobachtungen gerade im Fall des PSO in Verbindung zu bringendes Problem ist die Zeitabhängigkeit der Einstellung des Adsorptionsgleichgewichtes an Ober- und Grenzfläche bei der Benetzung von Arzneistoffpreßlingen mit Tensidlösungen. So kann infolge der dabei stattfindenden Neubildung von Ober- bzw. Grenzfläche nicht unbedingt davon ausgegangen werden, daß die der eingesetzten Konzentration entsprechenden Gleichgewichtszu-

stände vorliegen. Insbesondere PSO besitzt aufgrund seiner Molekülgröße eine relativ niedrige Diffusionsgeschwindigkeit, wodurch bei der Benetzung eingesetzte PSO-Lösungen Besetzungen der Ober- bzw. Grenzfläche zeigen, die niedriger konzentrierte Lösungen im Gleichgewichtszustand aufweisen. Dies erklärt evtl. die deutliche Randwinkelerniedrigung durch PSO-Lösungen auch in Konzentrationen oberhalb des cmc-Wertes, der mit im Gleichgewichtszustand befindlichen Lösungen bestimmt wurde.
Relativ gut benetzbare Arzneistoffe wie Phenazon und im Falle des PSO auch Theophyllin werden in ihren Benetzungseigenschaften durch Tenside als Hilfsstoffzusatz kaum positiv beeinflußt, sondern eher verschlechtert. Wie schon an Hand der Untersuchungen mit Lösungsmittel/Wasser - Gemischen gezeigt, bedeutet auch bei Verwendung von Tensiden eine Absenkung der Oberflächenspannung des netzenden Mediums nicht eine damit verbundene verbesserte Benetzung (vgl. 21). Nach dem Youngschen Gesetz (Gl. 3) berechnete Grenzflächenspannungen zeigen dementsprechend in diesen Fällen auch einen Anstieg dieser Größe an, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, daß die zum Feststoff ausgerichteten Tensidmoleküle nur auf Dispersionskräften beruhende Wechselwirkungen ausüben können (vgl. 4.4.4.).
Versuche, γ_c^{Tensid}-Werte zu bestimmen, indem man die Kosini der Randwinkel auf $\cos\theta = 1$ extrapoliert, führen nur in Einzelfällen zu verwertbaren Ergebnissen (Abb. 40).
Die γ_c^{Tensid}-Werte liegen wie die mit Lösungsmittel/Wasser - Gemischen bestimmten nahe beieinander, aber um ca. 6 - 10 mN/m niedriger als diese. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bernett und Zisman (7) sowie von Efentakis und Fell (21).

Betrachtet man den Gesamtverlauf der Randwinkel/Konzentrations - Kurven (Abb. 38, 39) und vergleicht mit denjenigen der

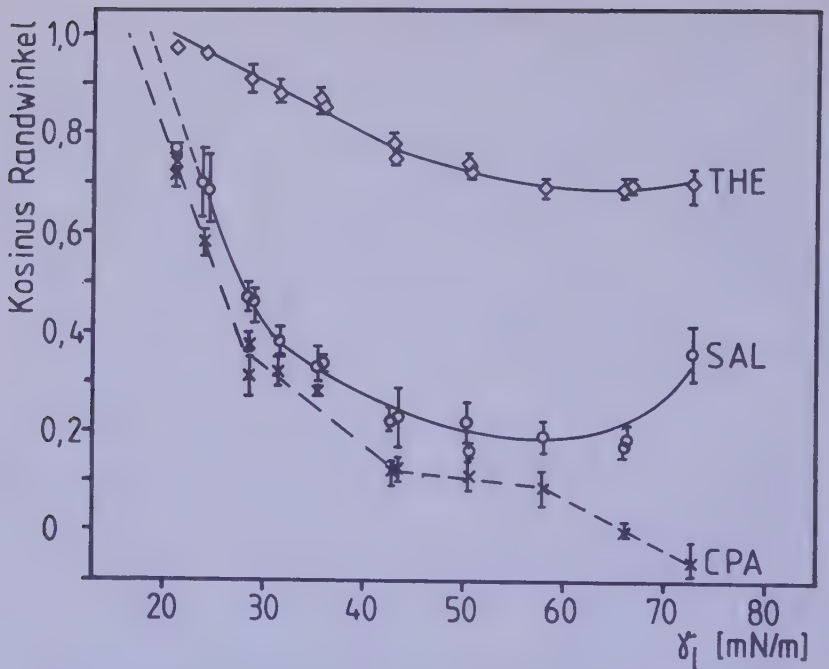


Abb. 40: Abhängigkeit des Kosinus Randwinkel von der Oberflächenspannung bei Natriumlaurylsulfatlösungen.
Werte ohne Standardabweichung: Mittelwert, n=2.
γ_c^{Tensid}-Werte (mN/m): CPA 16,0; SAL 18,5; THE 20,5.

Lösungsmittel/Wasser - Gemische, so zeigt sich bis zum Erreichen der cmc deutlich Ähnlichkeit: In den Fällen Salicylamid und Theophyllin ist ebenfalls vor der Randwinkelerniedrigung bei niedrigeren Konzentrationen an oberflächenaktivem Zusatz zuerst ein Anstieg des Randwinkels zu beobachten. Auch Phenazon (anfänglicher Anstieg des Benetzungswinkels) und CPA (kontinuierlicher Abfall des Randwinkels) zeigen ein durchaus zu Lösungsmittel/Wasser - Gemischen vergleichbares Verhalten. Dies würde sich im Prinzip auch dann nicht ändern, wenn Drifterscheinungen bei den Randwinkelmessungen berücksichtigt würden. Wie ähnlich das Verhalten bei Benetzung durch Tensidlösungen bzw. durch Lösungsmittel/Wasser - Gemische ist, zeigt auch Abb. 41, die den je-

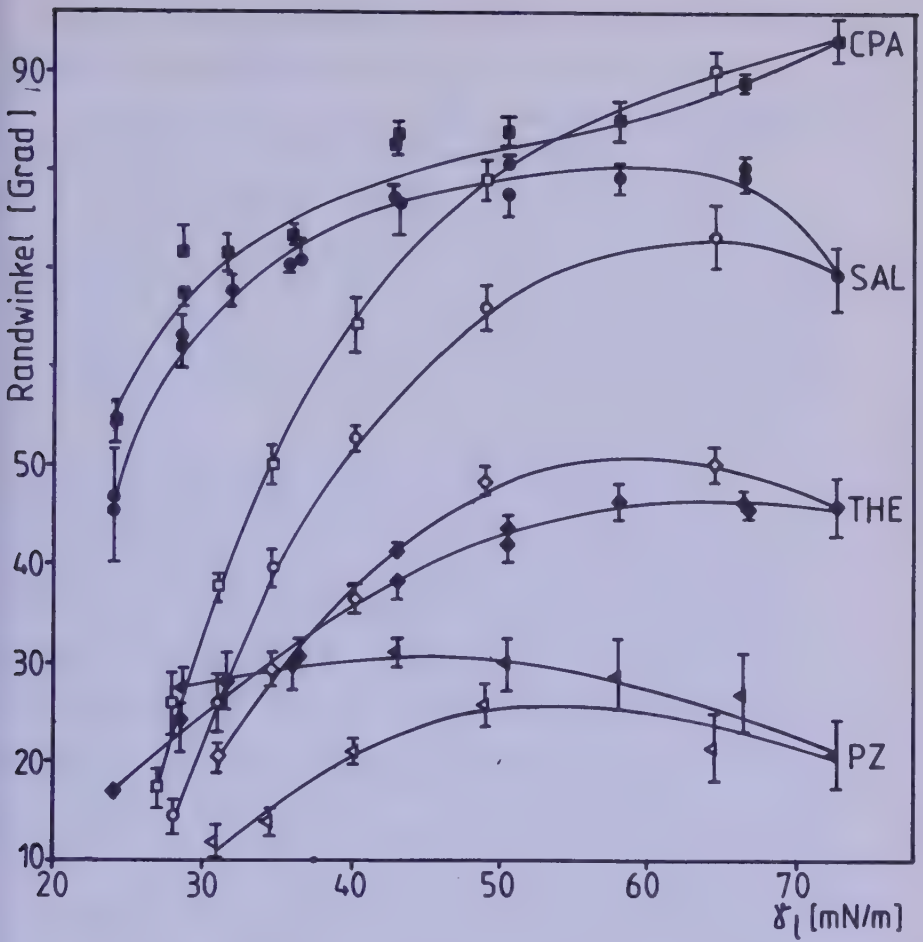


Abb. 41: Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung: Vergleich von Natriumlaurylsulfatlösungen mit n-Propanol/Wasser - Gemischen;
volle Symbole: Natriumlaurylsulfat
leere Symbole: n-Propanol/Wasser

weiligen Randwinkel gegen die Oberflächenspannung einerseits von n-Propanol/Wasser - Gemischen und andererseits von NaLS - Lösungen (bis zur cmc) zeigt.

Für den anfänglichen Anstieg der Randwinkel mit steigender Tensidkonzentration läßt sich im Prinzip die gleiche Erklärung wie bei den Lösungsmittel/Wasser-Gemischen heranziehen (4.4.4.). Der von Efentakis und Fell (21) beschriebene Erklärungsversuch über die Ausrichtung der hydrophoben Teile von Tensidmolekülen zur Wasserphase läßt sich mit dem von Murphy et al. (90) bei der Netzung durch Lösungsmittel/Wasser - Gemische gegebenen vergleichen (vgl. 4.4.2.).

Da die Tensidlösungen nicht in der Lage sind, Spreitung auf den Arzneistoffen zu erzielen, bietet sich zur Charakterisierung der weniger gut benetzbaren Substanzen hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit der nach dem steilen Randwinkelabfall (Abb. 38, 39) erreichte Benetzungswinkel an (Tab. 13). Im Fall des NaLS wird dieser Wert bei der Konzentration der cmc erreicht.

Tab. 13: Randwinkel (Grad) gegen eine Tensidlösung mit der Konzentration nach dem steilen Randwinkelabfall in Abb. 38 und 39

Tensid \ Wirkstoff	CPA	SAL	THE
NaLS	43	40	13
PSO	64	56	34

Die beiden hier verwendeten Tenside unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer Effektivität bei der Verbesserung der Benetzung. Während NaLS dazu geeignet ist, relativ starke Randwinkelerniedrigungen herbeizuführen, eignet sich PSO dazu weniger, aller-

dings erreicht man einen Effekt bereits bei niedrigeren Konzentrationen (vgl. auch 21).

4.5.3. Benetzung durch Tenside mit verschiedenen hydrophoben Molekülteilen (Polyethylenglycolglycerinmonofettsäureester)

Es ist anzunehmen, daß Unterschiede im hydrophoben Molekülteil von Tensiden sich über Änderungen der Ober- und Grenzflächenspannung auf den Benetzungswinkel an Feststoffen auswirken. Bei Konzentrationen oberhalb der cmc läßt sich die mit Tensidmolekülen gesättigte Oberfläche mit der einer Flüssigkeit vergleichen, die nur aus diesem hydrophoben Bestandteil besteht (7, 77, 131).

Um diesen Einflüssen nachzugehen, werden Tenside, die sich hinsichtlich ihres lipophilen Molekülteils unterscheiden, in die folgenden Untersuchungen einbezogen: Polyethylenglycolglycerinmonofettsäureester mit den Fettsäuren: Laurin-(PGL), Stearin-(PGS), Öl-(PGO) und Ricinolsäure-(PGR); eine Hydroxylgruppe des Glycerins ist mit Polyethylenglycol verätherт, wobei der Polymerisationsgrad 30 beträgt (im Fall des Ricinoleats 15). Es kommen jeweils Konzentrationen oberhalb des cmc-Wertes zum Einsatz (0,2%, Sättigung der Ober- bzw. Grenzfläche). Als Arzneistoffe werden CPA, Salicylamid und Theophyllin herangezogen.

Die mittels Plattenmethode nach Wilhelmy bestimmten Oberflächenspannungen dieser Lösungen sowie die cmc-Werte der Tenside sind in Tab. 14 zusammengefaßt. Tab. 15 enthält die auf Arzneistoffpreßlingen erhaltenen und ggf. korrigierten Randwinkel.

Als Ergebnis der Untersuchungen zu cmc und Oberflächenspannung zeigt sich, wie zu erwarten, daß nichtionische Tenside im Vergleich zum ionischen NaLS niedrigere cmc-Werte aufweisen und die Tendenz dieser Moleküle, sich an Grenzflächen anzureichern

Tab. 14: Oberflächenspannung 0,2%iger Lösungen von Tensiden (mN/m) und deren cmc-Werte bei 20 ± 1°C

Tensid	PGS	PGO	PGR	PGL	PSO	NaLS
Oberflächenspannung	40	38	36	31	39	25
cmc (% G/V)	0,004-0,008	0,005	0,005	0,008-0,01	0,006-0,008	0,2
cmc (10^5 mol/l)	2,4-4,8	3,0	4,9	5,0-6,3	4,6-6,1	690,0

Tab. 15: Randwinkel von Wirkstoffen (Grad) gegen 0,2%ige Polyethylenglycolglycerinmonofettsäureester- und andere Tensidlösungen bei 20 ± 1°C. Bestimmung auf jeweils zwei Preßlingen, Mittelwerte, Standardabweichung (n von 8 bis 16), in Klammern zeitkorrigierte Randwinkelmittelwerte.

Wirkstoff / Tensid	CPA	SAL	THE
PGS	62,7 2,0 (59)	54,8 1,5 (53)	36,6 2,1 (29)
PGO	64,2 1,4 (61)	52,4 2,1 (51)	34,1 2,5 (30)
PGR	53,9 2,3 (51)	44,1 1,9 (44)	32,5 1,3 (20)
PGL	53,0 1,8 (45)	43,8 1,9 (39)	26,7 4,7 (22)
PSO[a)]	61,8 2,1	56,3 1,9	31,1 3,0
NaLS[a)]	43,1 2,1	39,9 1,5	13 (n=2)

a) Für PSO und NaLS können keine zeitkorrigierten Werte angegeben werden, da die Randwinkel bei dieser Konzentration nicht zeitabhängig verfolgt werden.

somit stärker ausgeprägt ist. Eine Verkürzung der hydrophoben Kohlenwasserstoffkette erbringt höhere cmc-Werte. Die Art des hydrophoben Molekülteils bestimmt auch die Oberflächenspannung der 0,2%igen Lösungen. So senkt der Lauratrest die Oberflächenspannung stärker ab als die anderen Reste.

Hinsichtlich der Netzung der drei Modellarzneistoffe mit den verschiedenen 0,2%igen Tensidlösungen ergibt sich:

a) PGL und PGR, also die Tenside mit einem Lauratrest (C_{12}) und einem Ricinoleatrest (C_{18}, Doppelbindung plus Hydroxylgruppe), sind im Hinblick auf die Absenkung der Benetzungswinkel der Arzneistoffe wirksamer als PGS (C_{18}) und PGO (C_{18}, Doppelbindung) (Tab. 15). Die bessere Wirksamkeit des Lauratrestes erklärt sich aus der stärkeren Absenkung der Oberflächenspannung (Tab. 14). Die ebenfalls gute Wirksamkeit von PGR kann vor allem auf die Möglichkeit, über die Hydroxylgruppe im Ricinoleatrest polare Wechselwirkungen zum Feststoff einzugehen, zurückgeführt werden. Zusätzlich kann die höhere Wirksamkeit von PGL und PGR auf eine niedrigere Kristallinität der Grenzflächenfilme zurückzuführen sein (höhere Diffusivität (59) infolge kürzerer Kette beim Laurat bzw. Störungen bei der Ausbildung regelmäßiger Filmstrukturen durch die Hydroxylgruppe beim Ricinoleat). Möglicherweise wirkt sich eine weitere Kettenverkürzung bzw. Einbau anderer funktioneller Gruppen positiv auf das Netzvermögen solcher Tenside aus. Entsprechendes deutet sich beim Einsatz von n-Propanol als benetzungsverbessernder Zusatz an (Abb. 41).

b) Eine Doppelbindung (PGS/PGO) wirkt sich auf die randwinkelerniedrigenden Eigenschaften der Tenside nicht aus.

c) Unter der Annahme, daß sich die Oberflächen von Tensidlösungen oberhalb der cmc tatsächlich wie entsprechende Kohlenwasserstoffe verhalten, entsprechen mit Hilfe der hier verwendeten Tensid-

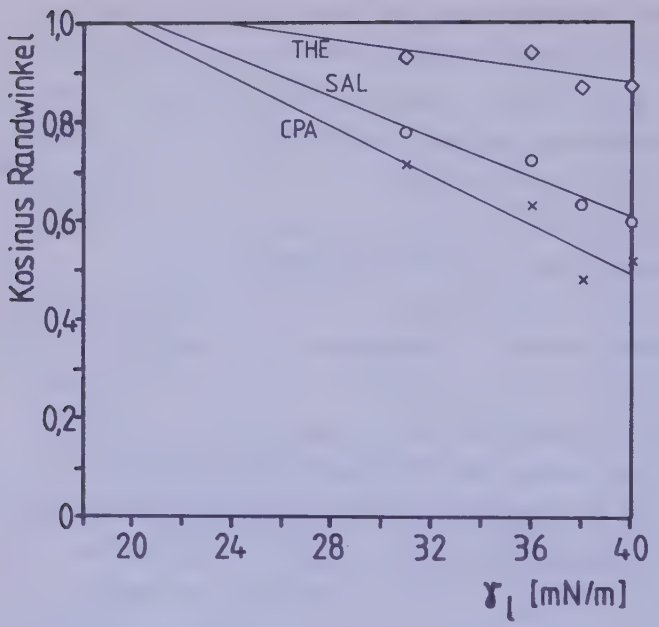


Abb. 42: Abhängigkeit des Kosinus zeitkorrigierter Randwinkel gegen 0,2%ige Tensidlösungen von der Oberflächenspannung.

lösungen bestimmte kritische Oberflächenspannungen den Anteilen der Dispersionskräfte an den jeweiligen Festkörperoberflächenspannungen. In Abb. 42 ist ein Auftrag des Kosinus zeitkorrigierter Randwinkel gegen die Oberflächenspannung der verschiedenen Tensidlösungen dargestellt. Im Falle polarerer Stoffe (Theophyllin) ist der mit abnehmender Oberflächenspannung einhergehende Randwinkelabfall weniger stark ausgeprägt. Die aus diesen Diagrammen bestimmten γ_c-Werte sind in Tab. 16 angegeben.

Tab. 16: Mit Tensidlösungen in Konzentrationen oberhalb des cmc-Wertes bestimmte γ_c-Werte (mN/m).

Wirkstoff	CPA	SAL	THE
γ_c	19,5	20,6	23,2
γ_s^d	28,9	29,3	27,9

Die hier gefundenen Werte stimmen größenordnungsmäßig mit den γ_s^d-Werten überein, die unter Einsatz anderer Systeme bestimmt wurden (Tab. 24). Mit Hilfe nicht zeitkorrigierter Randwinkel erhaltene Werte liegen dagegen für CPA und Salicylamid deutlich zu niedrig.

d) Die Unterschiede in den cmc-Werten der hier untersuchten PG-Fettsäureester lassen sich nicht mit den gemessenen Randwinkelerniedrigungen korrelieren. Es deutet sich lediglich an, daß mit steigender cmc die Oberflächenspannung der Lösungen oberhalb ihrer cmc niedriger wird, eine Eigenschaft, die sinkende Randwinkel begünstigt (PGL).

4.6. Netzung mit Polymerlösungen

4.6.1. Netzung mit Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC)

Hydrophile Makromoleküle werden oft eingesetzt, um bei Problemarzneistoffen eine bessere Benetzung, eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit und schließlich eine verbesserte Bioverfügbarkeit zu erzielen (69).

Es sollten vor allem diejenigen Polymere den Randwinkel deutlich absenken, die ihrerseits die Oberflächenspannung von Wasser stark erniedrigen, denn diese Polymere zeigen die Tendenz, sich an Grenzflächen anzureichern.

Unter diesem Gesichtspunkt wurde zunächst eine Serie von Substanzen (Tab. 17) getestet.

Tab. 17: Oberflächenspannungen verschiedener Polymerlösungen bei 20 ± 1°C (mN/m) (Ringmethode)

Polymer Gehalt	Polyoxiethylen-polypropylen-copolymer (PEG-PPG)	Hydroxipropyl-methylcellu-lose (HPMC)	Methylcellu-lose (MC)
0,1%	48,3	46,5	56,1
1,0%	42,7	46,3	50,7
	Traganth (TRAG)	Polyethylen-glycol 3000 (PEG)	Gelatine A (GEL A)
0,1%	55,1	62,2	63,2
1,0%	52,6[a,b]	61,3	64,4[a]
	Gelatine B (GEL B)	Hydroxiethyl-cellulose (HOEC)	Polyvinylpyr-rolidon I (PVP 17)
0,1%	65,0	65,0	67,3
1,0%	65,0[a]	63,4	66,6
	Polyvinylpyr-rolidon II (PVP 25)	Gummi ara-bicum (GUM A)	Natriumcarb-oximethyl-cellulose (NaCMC)
0,1%	67,1	69,7	69,2
1,0%	65,7	66,3	68,5
	Stärke, lös-lich (SL)		
0,1%	70,5		
1,0%	69,2		

[a] Es werden 0,3%ige statt 1,0%ige Lösungen verwendet

[b] Zur Lösung bzw. Dispergierung wird ein hochtouriges Scher-gerät verwendet

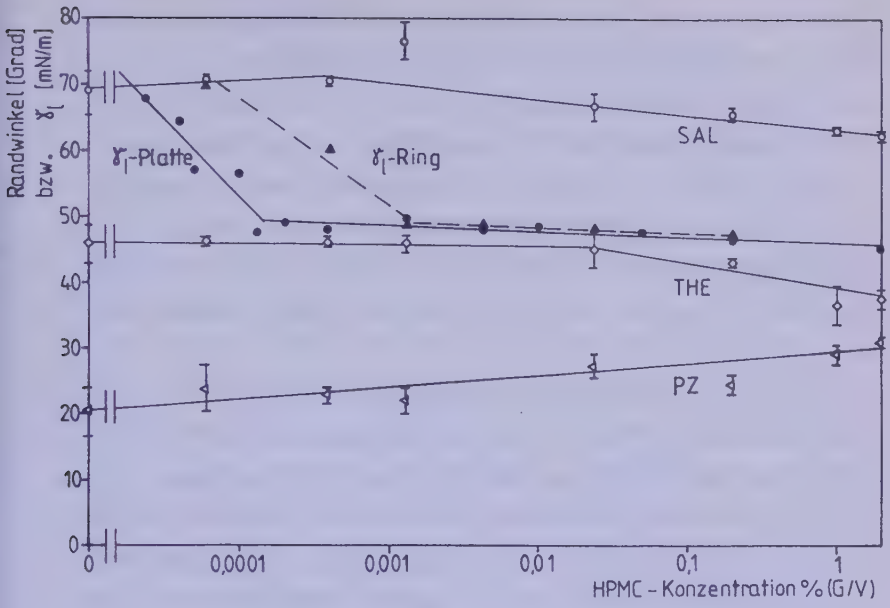


Abb. 43: Abhängigkeit des Randwinkels und der Oberflächenspannung von der Konzentration an Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC).

Als geeignet erwies sich Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC), da es in relativ geringer Konzentration (0,5 - 1%) die Oberflächenspannung von Wasser auf ca. 45 mN/m erniedrigt, ohne daß hierdurch die Viskosität der Lösungen entscheidend erhöht wird.

Wie Abb. 43 zeigt, unterscheiden sich die mittels Ring- von denen mittels Plattenmethode bestimmten Oberflächenspannungen deutlich, was auf die starke Anreicherung von HPMC-Molekülen an der Oberfläche mit zunehmender Zeit ("Drift") oder auf die

Ausbildung von für oberflächenaktive Makromoleküle typische Oberflächenmembranen (114) zurückgeführt werden kann. Schon sehr niedrige Konzentrationen an HPMC sind in der Lage, die Oberflächenspannung stark zu erniedrigen. Es läßt sich zudem eine dem cmc-Wert von Tensiden vergleichbare Konzentration an Makromolekül ermitteln (ca. 0,0002%), die die Sättigung der Lösungsoberfläche mit HPMC-Molekülen anzeigt. Den mit der Plattenmethode erzielten Ergebnissen wird der Vorzug gegeben (vgl. 4.5.1.).

Benetzung von Arzneistoffen mit HPMC-Lösungen

Alle Randwinkel werden zeitabhängig bestimmt, um evtl. Einstellungen von Adsorptionsgleichgewichten an den Grenzflächen zu erfassen und die Werte ggf. korrigieren zu können (vgl. 4.5.2.). Untersucht wird die Benetzung an den Arzneistoffen Salicylamid, Theophyllin und Phenazon. Da nur leichte Randwinkeldriften von ca. 3 - 5 Grad bei Salicylamid und Theophyllin auftreten, werden für die Auftragung die direkt gemessenen Werte herangezogen. Abb. 43 zeigt die Abhängigkeit der Benetzungswinkel von der eingesetzten Konzentration an HPMC.

Insgesamt ist der Einfluß von HPMC auf den Randwinkel der hier untersuchten Arzneistoffe nur gering. Im Falle von Salicylamid und Theophyllin zeigt sich eine Tendenz zu sinkenden, im Falle von Phenazon zu steigenden Randwinkeln, ein mit Tensidlösungen vergleichbares Verhalten (4.5.2.).

Trotz der erniedrigten Oberflächenspannung steigt damit bei hydrophileren Arzneistoffen der Randwinkel bei Einsatz höherer Polymerkonzentrationen an (PZ) und wird auch bei hydrophoberen Stoffen (SAL, THE) erst bei Verwendung höherer Konzentrationen an HPMC gesenkt. HPMC erscheint daher nicht geeignet, die Grenzflächenspannung fest/flüssig hinsichtlich einer verbesserten Benetzung positiv zu beeinflussen.

4.6.2. Netzung mit verschiedenen Polymerlösungen

Da im Fall des HPMC trotz der deutlichen Erniedrigung der Oberflächenspannung keine ausgeprägte Randwinkelaktivität festgestellt werden konnte, werden im folgenden die Randwinkel verschiedener 0,1 und 1,0%iger Polymerlösungen gegen Salicylamid und Theophyllin bestimmt, wobei auch solche Polymere berücksichtigt werden, die die Oberflächenspannung nicht deutlich beeinflussen (vgl. Tab. 17).
In Tab. 18 sind die mit diesen Polymerlösungen ermittelten Randwinkel aufgeführt. Randwinkeldriften sind selten und fast nur bei Salicylamid zu finden. Sie sind zudem schwach ausgeprägt. Einzige Ausnahme ist das stark oberflächenaktive PEG-PPG, das als einziges Polymer auch auf Theophyllin zu einer deutlichen Randwinkeldrift führt (65 auf 62 (0,1%) und 58 auf 51 (1%) für Salicylamid sowie 42 auf 37 Grad (1%) für Theophyllin).

Nur wenige der hier verwendeten Polymere sind in der Lage, den Benetzungswinkel im Vergleich zu Wasser zu erniedrigen. Beim hydrophoberen Salicylamid wird der Randwinkel durch PEG-PPG wie bei HPMC zu kleineren Werten verschoben. Andere Polymere führen z.T. sogar zu einer schlechteren Benetzung. Im Fall des hydrophileren Theophyllins ergeben, wie bei Verwendung von HPMC, nur höherkonzentrierte Lösungen von PEG-PPG Benetzungsverbesserungen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen von Lerk et al. (73), bei denen sich am Beispiel des hydrophoben Hexobarbitals ebenfalls andeutet, daß nur stärker oberflächenaktive Polymere eine geringe Erniedrigung des Randwinkels bewirken (MC 1% = 45,6mN/m senkt den Winkel um 12 Grad), während mäßig oberflächenaktive den Randwinkel nicht beeinflussen (HOEC 1% = 62,7mN/m). Evtl. ist der von diesen Autoren gefundene Effekt

Tab. 18: Randwinkel verschiedener Polymerlösungen (Grad) auf Salicylamid und Theophyllin bei 20 ± 1°C, jeweils direkt gemessene Werte, in Klammern Standardabweichung und ggf. driftkorrigierter Wert. Erster Wert: 0,1%ige, zweiter Wert: 1,0%ige Lösung

Polymer / Arzneistoff	polymerfrei	PEG-PPG	HPMC	MC
SAL	69 (3,3)	65 (0,9-62)	65 (1,0-62)[b]	75 (2,0)
		58 (1,4-51)	63 (0,5-60)	68 (2,5)
THE	46 (3,0)	48 (1,9)	43 (0,5-40)	42 (1,4)
		42 (1,9-37)	37 (1,5)	43 (0,6)
	TRAG	PEG	GEL A	GEL B
SAL	77 (1,7-75)	74 (0,8-71)	80 (1,8)	82 (2,2)
	75 (1,1-72)[a]	66 (1,1-64)	79 (1,0)[a]	82 (1,4)[a]
THE	47 (1,2)	50 (0,9)	49 (1,0)	47 (1,3)
	48 (0,3)	50 (0,9-49)	46 (0,9)	50 (1,2)
	HOEC	PVP 17	PVP 25	GUM A
SAL	79 (1,9-78)	77 (1,6-74)	76 (2,9-73)	70 (1,9)
	77 (1,4-76)	70 (1,2)	72 (1,0)	80 (1,7)
THE	50 (1,8)	48 (2,0)	46 (1,4)	45 (1,6)
	51 (1,8)	45 (1,7)	45 (2,1)	48 (2,1)
	NaCMC	SL		
SAL	71 (3,6)	72 (2,4)		
	80 (2,1)	71 (1,0)		
THE	44 (2,3)	45 (1,2)		
	44 (1,0)	46 (2,7)		

[a] Es werden 0,3%ige statt 1,0%ige Lösungen verwendet

[b] Es wird eine 0,2%ige statt 0,1%ige Lösung verwendet

einer 0,14%igen HOEC-Lösung auf die Freisetzung von Hexobarbital aus Gelatinekapseln (Verlangsamung im Vergleich zu Wasser) auch auf eine schlechtere Benetzung in diesem Medium und nicht nur, wie die Autoren vermuten, auf eine leichte Erhöhung der Viskosität zurückzuführen.

Vergleicht man die gegen die jeweilig 1%ige Polymerlösung gemessenen Randwinkel mit der Oberflächenspannung dieser Lösungen, so wird die Beziehung zwischen Oberflächenaktivität der Polymeren und der Fähigkeit derselben, die Randwinkel der hier untersuchten Arzneistoffe zu beeinflussen, deutlich (Abb. 44).

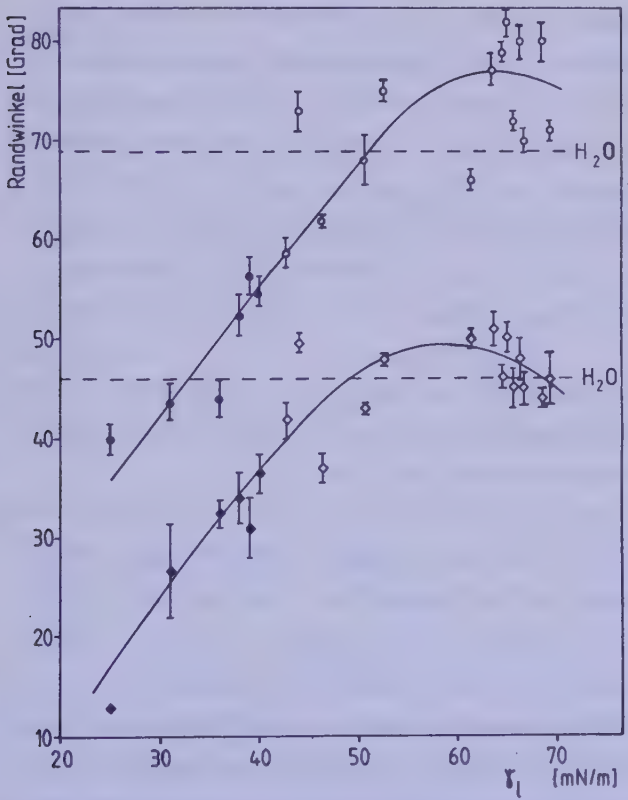


Abb. 44: Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung verschiedener Polymer- und Tensidlösungen bei Sättigung der Ober- und Grenzfläche mit oberflächenaktiven Molekülen (1%ige Polymer- und 0,2%ige Tensidlösungen).
o,● = Salicylamid; ◇ ,◆ = Theophyllin
volle Symbole: Tensidlösung
Werte ohne Standardabweichung: Mittelwert, n=2

Die Randwinkel des weniger gut benetzbaren Salicylamids werden nur durch stark oberflächenaktive Polymere gesenkt. Diejenigen des hydrophileren Theophyllins fallen dagegen weniger stark ab. Mäßig oberflächenaktive Polymere führen bei beiden Arzneistoffen zu einer teilweise deutlichen Erhöhung des Winkels, während kaum oberflächenaktive Randwinkel vergleichbar zu denen gegen reines Wasser ergeben.

Um die Ähnlichkeit der Tendenzen bei der Benetzung der hier untersuchten Arzneistoffe mit Polymer- bzw. Tensidlösungen zu verdeutlichen, werden Randwinkel gegen 0,2%ige Tensidlösungen in Abb. 44 aufgenommen. Damit werden die Benetzungseigenschaften von Polymer - und Tensidlösungen unter etwa gleichen Bedingungen betrachtet: vergleichbare Konzentration der netzenden Lösungen sowie Annahme von Sättigung der Ober- und Grenzfläche mit oberflächenaktiven Molekülen (keine wesentliche Änderung der Oberflächenspannung bzw. des Randwinkels mit steigender Konzentration in diesem Bereich, vgl. Abb. 38, 39, 43, Tab. 14, 15, 17, 18).

Die Lösungsmittel/Wasser - Gemische lassen sich nicht in diesen Vergleich mit einbeziehen, da eine entsprechende Annahme nicht zugrunde gelegt werden kann (vgl. 4.4.).

Es zeigt sich somit auch bei Verwendung von verschiedenen grenzflächenaktiven Hilfsstoffen das typische Benetzungsverhalten mäßig hydrophober Stoffe, das auch bei Untersuchungen der Abhängigkeit des Randwinkels von der Konzentration eines grenzflächenaktiven Hilfsstoffes gefunden wird (Abb. 25, 38, 39). Hinsichtlich ihrer Fähigkeit, den Randwinkel abzusenken, sind Tenside höher einzuschätzen als hydrophile Makromoleküle.

Festzuhalten bleibt, daß viele Polymere, die als Bindemittel in Granulaten eingesetzt werden, die Benetzung eines Arzneistoffes

verschlechtern können, wenn sie in Lösung mit dem Arzneistoff in Kontakt kommen. Das schließt allerdings nicht aus, daß die Benetzung eines Pulverbettes in Gegenwart eines Hilfsstoffes durch Verhinderung von Agglomeratbildung des Arzneistoffpulvers insgesamt verbessert sein kann, wie manche Autoren beschreiben (69, 73).

4.6.3. Korrelation der Oberflächenaktivität der Polymere mit anderen Eigenschaften

Aus der Literatur (114) geht hervor, daß die Oberflächenaktivität von hydrophilen Polymeren mit ihrem Wassergehalt bei genormter relativer Feuchte korrelierbar ist. Eigene Untersuchungen bestätigen diese Tendenz (Tab. 19, Abb. 45 und 46).

Tab. 19: Wassergehalt (%G/G) verschiedener Polymere nach einer einwöchigen Lagerung bei 20 ± 1°C und 55% relativer Feuchte

Polymer	PEG-PPG	HPMC	MC	TRAG	PEG
Wassergehalt	0,5 - 1	3,8	5 - 6	8 - 9,5	0,5

	GEL A	GEL B	HOEC	PVP 17	PVP 25
	6,5	7,5	8,5	14 -16	13 - 15

	GUM A	NaCMC	SL
	7,5	10 -11	7

Der Wassergehalt ist als Hinweis darauf, wie stark die Wechselwirkungen des Moleküls zu Wasser sind, zu verstehen. Je niedriger der Wassergehalt, desto mehr wird ein solches Molekül dazu tendieren, sich an Grenzflächen anzureichern, also die Oberflächenspannung der Lösung zu senken (Abb. 45, Ausreißer-

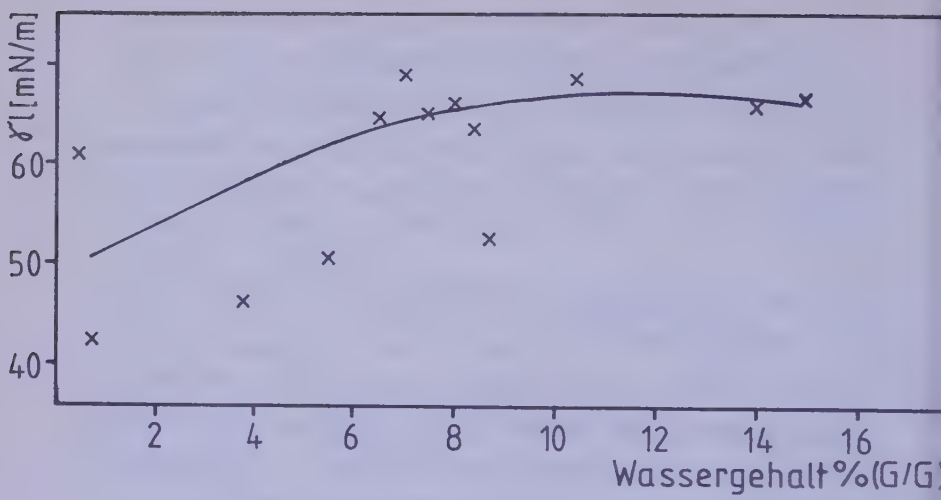


Abb. 45: Abhängigkeit der Oberflächenspannung 1%iger Polymerlösungen vom Wassergehalt der Polymere.

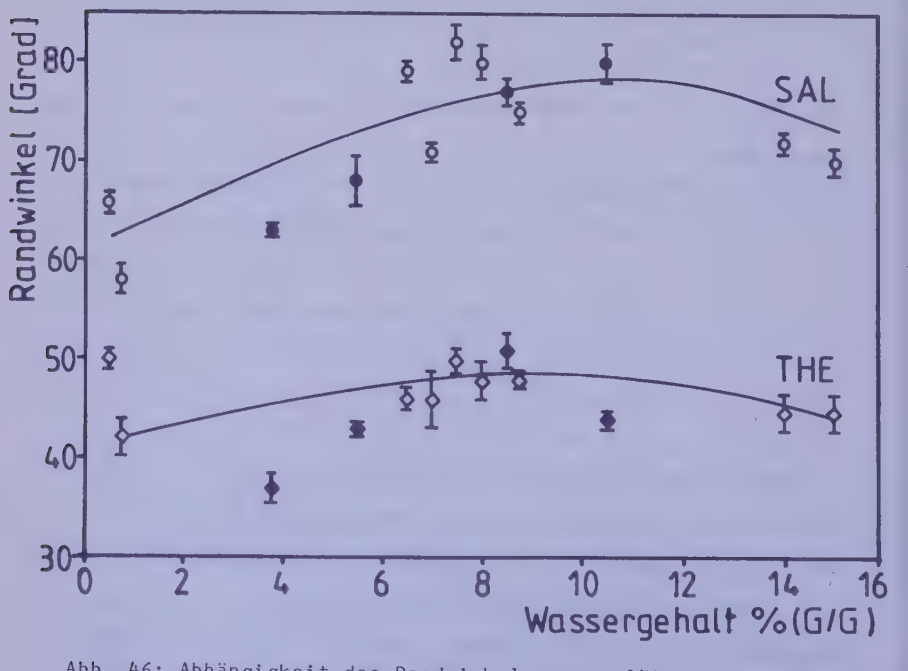


Abb. 46: Abhängigkeit des Randwinkels gegen 1%ige Polymerlösungen vom Wassergehalt der Polymere.
Volle Symbole: Cellulosederivate.

werte: PEG, TRAG). Daraus ergibt sich, daß zwischen dem Randwinkel gegen 1%ige Polymerlösungen (vgl. Tab. 18) und dem Wassergehalt der Polymeren (Tab. 19) eine Beziehung ähnlich der in Abb. 44 besteht (Abb. 46, Ausreißerwerte: PEG/SAL, PEG-PPG/THE). Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang bei den strukturähnlichen Cellulosederivaten.

4.7. Netzung mit Magensaft

4.7.1. Mucin

Mucin (Mucopolysaccharidstruktur), die wesentliche oberflächenaktive Komponente des Human - Magensaftes, wird in Form einer Verdünnungsreihe mit Wasser, die verschiedene Oberflächenspannungen ergibt (Tab. 20), bezüglich der Benetzung einiger Arzneistoffe getestet, um damit Hinweise über das Verhalten in Human - Magensaft zu erhalten.

Tab. 20: Oberflächenspannungen verschiedener Mucin/Wasser - Lösungen in mN/m (Ringmethode) bei 20 $\pm$ 1°C

% (G/V) Mucin	0	0,0063	0,0265	0,0652	0,1314	0,225
Oberflächenspannung	72	71-72	71-73	72	70-73	65-67
% (G/V) Mucin	0,6169	1,52	2,12	3,9	5,0	10,0
Oberflächenspannung	61-65	59-65	55-57	56-57	54-59	56-58
% (G/V) Mucin	15					
Oberflächenspannung	55-56					

Es zeigt sich eine ausgeprägte Drift (120) und die gemessenen Oberflächenspannungen streuen stark. Daher werden z.T. nur Spann-

weiten für die ermittelten Werte in Tab. 20 angegeben. Die Ursache der Streuungen liegt wahrscheinlich in der Wahl der Meßmethode (vgl. 4.5.1.).

Ab einer Konzentration von ca. 0,5% beginnt die Oberflächenspannung beim hier verwendeten ca. 60%igen Mucin abzusinken, um bei einer Konzentration von ca. 5% einen konstanten Wert von 55 $\pm$ 3 mN/m zu erreichen. Dieser Wert liegt im Vergleich zu den für die Oberflächenspannung von Human - Magensaft angegebenen von ca. 40 mN/m (22, 29, 69) recht hoch. Lagas, Lerk und Breimer (69) finden allerdings bei einem Teil des von ihnen untersuchten Probandenkollektivs Oberflächenspannungen für Human - Magensaft in dieser Größenordnung.

Die gegen die einzelnen Mucinlösungen gemessenen Randwinkel gibt Tab. 21 wieder.

Tab. 21: Direkt gemessene Randwinkel (Grad) gegen verschiedene Mucinlösungen bei 20 $\pm$ 1°C (Messung auf jeweils einem Preßling, n = 7 - 12, $\bar{x} \pm s$)

	Mucinkonzentration (%)					
	0,0	0,0063	0,1314	0,6169	3,9	15
Wirkstoff						
CPA	93 (2,1)	94 (1,0)	92 (2,5)	91 (2,9)	98 (2,0)	96 (2,6)
Salicyl-amid	69 (3,3)	67 (2,1)	64 (1,8)	66 (1,3)	77 (2,7)	79 (2,5)
Theophyl-lin	46 (3,0)	42 (1,8)	41 (1,3)	41 (1,3)	43 (2,3)	45 (2,4)

Insgesamt bleiben die Randwinkel zunächst unbeeinflußt, steigen dann aber mit abnehmender Oberflächenspannung etwas an. Dieses Verhalten ähnelt den weiter oben beschriebenen Anfangsverläufen

der Randwinkel/Oberflächenspannungs - Diagramme bei Polymerlösungen.

4.7.2. Human - Magensaft

Um die bei der Verwendung von Mucin/Wasser - Lösungen erhaltenen Ergebnisse zu überprüfen, werden die Benetzungswinkel mehrerer Wirkstoffe gegen Mischungen aus Human - Magensaft und Wasser gemessen.

Die Oberflächenspannungen der verschiedenen Gemische sind in Abb. 47 dargestellt. Dabei ergeben sich mit der Plattenmethode etwas niedrigere Werte als mit der Ringmethode (vgl. 4.5.1.). Die Abhängigkeit der Oberflächenspannung der Magensaftverdünnungen von der Menge an eingesetztem Magensaft ähnelt sehr denen von Lösungsmittel/Wasser - Gemischen, Tensid- und Polymerlösungen. Der für reinen Magensaft bestimmte Wert der Oberflächenspannung (39 mN/m) stimmt gut mit den meisten in der Literatur angegebenen Werten überein (22, 29, 69). Auch der nur geringe Anstieg der Oberflächenspannung bei einer 1 : 1 - Verdünnung des Magensaftes mit Wasser (Anstieg von 39 auf 45 mN/m) wird von Efentakis und Fell (22) beschrieben. Magensaft verhält sich in Verdünnung mit Wasser wie eine Tensidlösung, so daß man aufgrund der Kurve in Abb. 47 eine Art cmc-Wert angeben kann (vgl. 4.6.1.), die bei dem hier untersuchten Magensaft bei ca. 35% liegt. Nimmt man einen Mucopolysaccharidgehalt des Magensaftes von ca. 1% (19) an, so ist dieses in seiner Oberflächenaktivität vergleichbar mit anderen hier untersuchten Polymeren wie HPMC, MC oder PEG-PPG.

Tab. 22: Randwinkel (Grad) gegen verschiedene Magensaft/Wasser - Gemische bei 20 ± 1°C; in Klammern zeitkorrigierte Randwinkelwerte. Die Randwinkel wurden in folgenden Fällen auf zwei Preßlingen bestimmt: 1, 2, 10, 33, 80 und 100%, n = 4 - 8 pro Preßling, $\bar{x} \pm s$

Konzentration %(V/V)	1	2	5	10	20	33
Oberflächenspannung (mN/m)	65-67	61	56-50	50-54	48-53	47
Wirkstoff						
CPA	91(1,9)	91(2,5)	91(5,5) (88)	92(2,7) (90)	92(-)[b] (89)	91(1,4) (89)
SAL	70(1,3)	72(1,1)	74(0,9)	81(1,3)	82(1,7)	78(0,9) (76)
THE	44(1,7)	46(0,9)	48(1,3)	52(1,2)	50(1,1)	47(2,0)
PZ	25(3,0)	27(5,5)		27(4,2)		26(3,1)

Konzentration %(V/V)	40	50	65	80	90	100
Oberflächenspannung (mN/m)	40[a]	45	44-46	40-42	42-44	39-41
Wirkstoff						
CPA	91(1,5) (89)	88(3,7) (85)	89(1,4) (85)	84(2,1) (81)	85(2,6) (83)	86(1,6) (82)
SAL	83(2,5) (82)	78(0,6) (76)	80(1,2) (77)	80(1,3) (76)	75(2,1) (73)	77(2,2) (70)
THE	51(2,1)	49(1,8)	42(1,3)	43(5,5)	47(1,4)	47(1,2)
PZ		30(5,0)		31(0,5)		33(2,6)

[a] die gemessene Oberflächenspannung wird als Ausreißerwert betrachtet und nicht berücksichtigt

[b] Doppelbestimmung

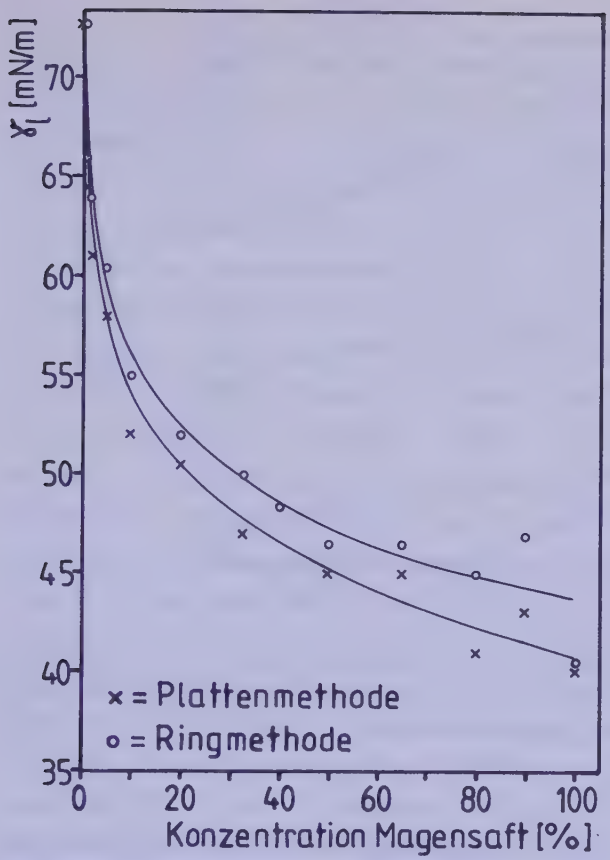


Abb. 47: Abhängigkeit der Oberflächenspannung von der Konzentration an Magensaft.

Abb. 48 zeigt die Randwinkel der Wirkstoffe CPA, Salicylamid, Theophyllin und Phenazon gegen die Oberflächenspannung der verschiedenen Magensaft/Wasser - Gemische. Es sind dort die im Falle einer Randwinkeldrift zeitkorrigierten Werte eingesetzt (vgl. auch Tab. 22). Wie bei Polymer- und Tensidlösungen treten solche Driften vorwiegend im Falle hydrophoberer Arzneistoffe auf (CPA, Salicylamid). Die vorgenommenen Korrekturen liegen in einem Bereich von 1-4 Grad und sind somit nicht erheblich. Tab. 22 gibt die Randwinkel der einzelnen Wirkstoffe in Abhängigkeit der

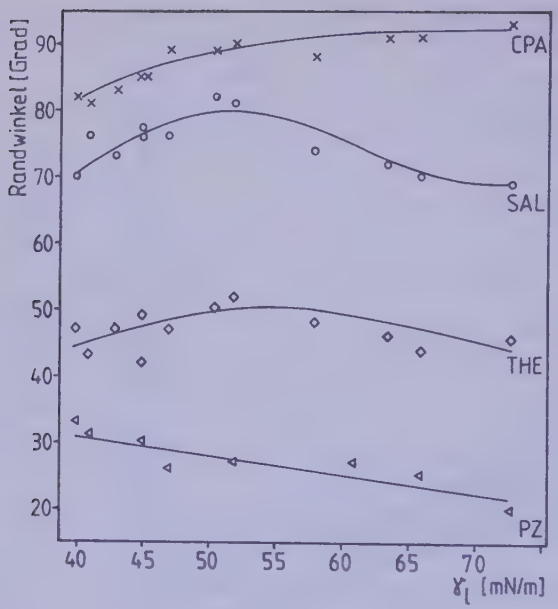


Abb. 48: Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung bei Magensaft/Wasser - Gemischen (Winkel ggf. zeitkorrigiert, vgl. Tab. 22).

Konzentration und Oberflächenspannung der Magensaftverdünnungen an. Die in Abb. 48 dargestellten Kurvenverläufe ähneln denen mit HPMC-Lösungen: Das stark hydrophobe CPA wird in seinem Randwinkel trotz der absinkenden Oberflächenspannung der Netzlösung zunächst nur wenig beeinflußt. Erst ab einer Oberflächenspannung von ca. 50mN/m (20%iger Magensaft) beginnt der Benetzungswinkel bis auf einen Endwert von ca. 80 Grad deutlicher abzusinken. Im Falle von Salicylamid und Theophyllin steigt der Randwinkel mit sinkender Oberflächenspannung zunächst kontinuierlich etwas an, um ebenfalls ab einer Oberflächenspannung der netzenden Lösung von ca. 50 mN/m auf den Wert der Netzung gegen Wasser abzufallen.

Die Tendenz, mit steigender Hydrophilie des Arzneistoffes eine Benetzungsverschlechterung bei der Netzung durch Magensaft statt durch Wasser zu zeigen, setzt sich bei Phenazon fort. Hier steigt der Randwinkel auch bei Absenken der Oberflächenspannung auf Werte unter 50 mN/m weiter an (Endwert ca. 32 Grad).
Aufgrund dieser Ergebnisse können in der Literatur beschriebene Auflösungsgeschwindigkeiten verschiedener Arzneistoffe in Magensaft interpretiert werden. So finden auch Fell und Efentakis (22) sowie Finholt und Solvang (29) erhöhte Auflösungsraten bei den hydrophoberen Wirkstoffen Acetylsalicylsäure (22), Phenobarbital und Phenacetin (29), wenn statt 0,1 N-HCL 1:1 verdünnter Magensaft zum Einsatz kommt. Diese hydrophoben Stoffe werden durch Magensaft besser benetzt und lösen sich infolge einer geringeren Agglomerationsneigung im Lösungsmedium schneller. Im Fall des Phenacetins zeigt sich allerdings mit der hier verwendeten Meßmethodik und dem hier verwendeten Magensaft keine Erniedrigung des Randwinkels (Tab. 23). Braun und Moll (9) hingegen finden bei ihren Untersuchungen zum Auflösungsverhalten verschiedener Penicilline, daß die Auflösung von Ampicillinpulver in humanem Basalsekret (nicht aber in stimuliertem Magensaft) im Vergleich zu künstlichem Magensaft USP XIX (ohne Pepsin), der eine Oberflächenspannung von 71,8 mN/m aufweist, verzögert erfolgt. Dieser Effekt könnte nicht nur auf den Einfluß der höheren Viskosität des Magensaftes, sondern evtl. auch auf eine schlechtere Benetzung des relativ hydrophilen Ampicillins (72) zurückzuführen sein.
Festzuhalten bleibt, daß auch bei Verwendung von Human - Magensaft trotz der Absenkung der Oberflächenspannung eine Verschlechterung der Benetzung hydrophiler Stoffe gefunden wird. Versucht man, ein Modell zu finden, das die Benetzung in Human - Magensaft

wiedergibt, so erscheinen HPMC/Wasser - Lösungen am geeignetsten, da sie Randwinkelerniedrigungen ebenfalls erst bei einer Oberflächenspannung von ca. 50 mN/m erzeugen, eine maximal erniedrigte Oberflächenspannung vergleichbar der des Magensaftes aufweisen, eine gewisse Erhöhung der Viskosität der Lösung erzeugen, chemisch eine gewisse Ähnlichkeit zu den Mucopolysacchariden des Magensaftes zeigen und hinsichtlich der Beeinflussung von Oberflächenspannung und Randwinkel erst in Konzentrationen wirken, die in der Größenordnung der Mucinkonzentration des Magensaftes (0,06 - 1,5%) (19) liegen.
Dies wird auch in Tab. 23 veranschaulicht, in der die Randwinkel weiterer Arzneistoffe gegen Wasser, Magensaft, 0,2%ige HPMC- und PSO-Lösungen aufgeführt sind. Letzteres wird als oberflächenaktiver Zusatz zu künstlichem Magensaft empfohlen.

Tab. 23: Randwinkel einiger Arzneistoffe gegen Wasser, Human - Magensaft, 0,2%ige HPMC- und PSO-Lösungen (Grad). Alle zusätzlich aufgenommenen Randwinkelwerte von Arzneistoffen (vgl. Tab. 22) wurden an 2 Preßlingen zeitabhängig bestimmt, Driftkorrekturen in Klammern, n pro Preßling 4 - 6, $\bar{x}(\pm s)$

Netzmittel / Wirkstoff	Wasser	Magensaft	HPMC-Lösung	PSO-Lösung
CPA	93 (2,1)	86 (1,6) (82)		62 (2,1)
Kavain	71 (2,6)	74 (1,9) (73)		
Salicylamid	69 (3,3)	77 (2,2) (70)	65 (1,1) (62)	56 (1,9)
Phenacetin	66 (5,3)	74 (2,2) (73)		
Sulfanilamid	59 (3,6)	60 (3,2)		
Chloramphenicol	50 (2,3)	49 (2,9)		
Theophyllin	46 (3,0)	47 (1,2)	43 (0,6) (41)	31 (3,0)
Paracetamol	44 (1,9)	53 (2,3)		
Aminophenazon	28 (4,8)	46 (4,1)		
Phenazon	20 (3,6)	33 (2,6)	24 (1,2)	27 (2,5)

Die Befunde in Tab. 23 bestätigen die bisher erarbeiteten Tendenzen: Nur bei hydrophoben Arzneistoffen kann durch Magensaft eine Benetzungsverbesserung auftreten (CPA), im Fall hydrophilerer Wirkstoffe beobachtet man z.T. sogar steigende Randwinkel.

Inwieweit die zeitabhängige Einstellung von Adsorptionsgleichgewichten bei der Randwinkelmessung und der Auflösung diese Ergebnisse modifizieren, muß allerdings offen bleiben.

Insgesamt wird deutlich, daß der Zusatz oberflächenaktiver Substanzen zu künstlichem Magensaft hinsichtlich einer Anpassung der Benetzungsverhältnisse in Human - Magensaft problematisch ist. Am ehesten geeignet erscheint das System HPMC/Wasser, da es in der Mehrzahl der hier untersuchten Fälle Randwinkel in der Größenordnung derer gegen Magensaft ergibt.

4.8. Beeinflussung der Benetzung eines Arzneistoffes durch Hilfsstoffzusatz in fester Form

Es ist bekannt, daß verschiedene Hilfsstoffe die Benetzbarkeit, das Auflöseverhalten und die Bioverfügbarkeit insbesondere von Problemarzneistoffen beeinflussen können (2, 26, 74, 111, 112). Im folgenden wird der Einfluß verschiedener Hilfsstoffe auf den Benetzungswinkel von Arzneistoffen untersucht.

Die Veränderung des Benetzungswinkels nach Zufügen von Hilfsstoffen kann verschiedene Ursachen haben. So ist zu beachten, daß sich der zugesetzte Hilfsstoff beim Kontakt mit Wasser auflösen kann und durch eine Herabsetzung der Oberflächenspannung der netzenden Flüssigkeit und i.a. auch der Grenzflächenspannung den Randwinkel erniedrigt. Zum anderen wird die Benetzbarkeit des Pulvergemisches an sich durch die Hydrophilie bzw. Hydrophobie des zugesetzten Hilfsstoffes geändert. Dabei geht aus experimentellen Befunden (75, 78) hervor, daß insbesondere die hydrophobe

Komponente einer Mischung den Benetzungswinkel bestimmt. Erst relativ hohe Konzentrationen an hydrophiler Komponente vermögen den Randwinkel deutlich zu senken. Wie verschiedene Untersuchungen (26, 74, 75, 107, 112) zeigen, spielt die Art der Zugabe und die Partikelgröße benetzungsverändernder Zusätze eine dominierende Rolle. Intensive Durchmischung fördert die Zerteilung von Agglomeraten aus Arzneistoffpartikeln und die homogene Verteilung des Hilfsstoffes im Pulverbett.

Bei den hier vorgenommenen Untersuchungen erfolgt die Zumischung des Hilfsstoffes durch zehnminütiges intensives Verreiben mit dem Arzneistoff in einer Mörsermühle (Mörsermühle RMO, Retsch, Haan). Alle Randwinkel auf den entsprechenden Preßlingen werden über einen gewissen Zeitraum verfolgt, um auch den Einfluß des Hilfsstoffes auf den Benetzungswinkel durch Auflösung im netzenden Medium zu erfassen.

4.8.1. Einfluß hydrophober (Magnesiumstearat), hydrophiler (Hydroxipropylmethylcellulose HPMC) und stark oberflächenaktiver (Natriumlaurylsulfat NaLS) Hilfsstoffe auf den Benetzungswinkel

a) Magnesiumstearat

Magnesiumstearat, ein Gleitmittel für die Tablettierung, besitzt ausgeprägte hydrophobe Eigenschaften (Randwinkel gegen Wasser 121 Grad (75) bzw. nach eigenen Untersuchungen 105 Grad). Es führt daher häufig zu schlechterer Benetzung und verzögerter Freisetzung (44, 112).

Hier wird der Einfluß von 2% Magnesiumstearat im Pulver auf den Randwinkel von Theophyllin und Salicylamid untersucht (Abb. 49). Nur das hydrophilere Theophyllin zeigt - wie zu erwarten - einen um ca. 4 Grad höheren Randwinkel (Anstieg auf 49 Grad), während

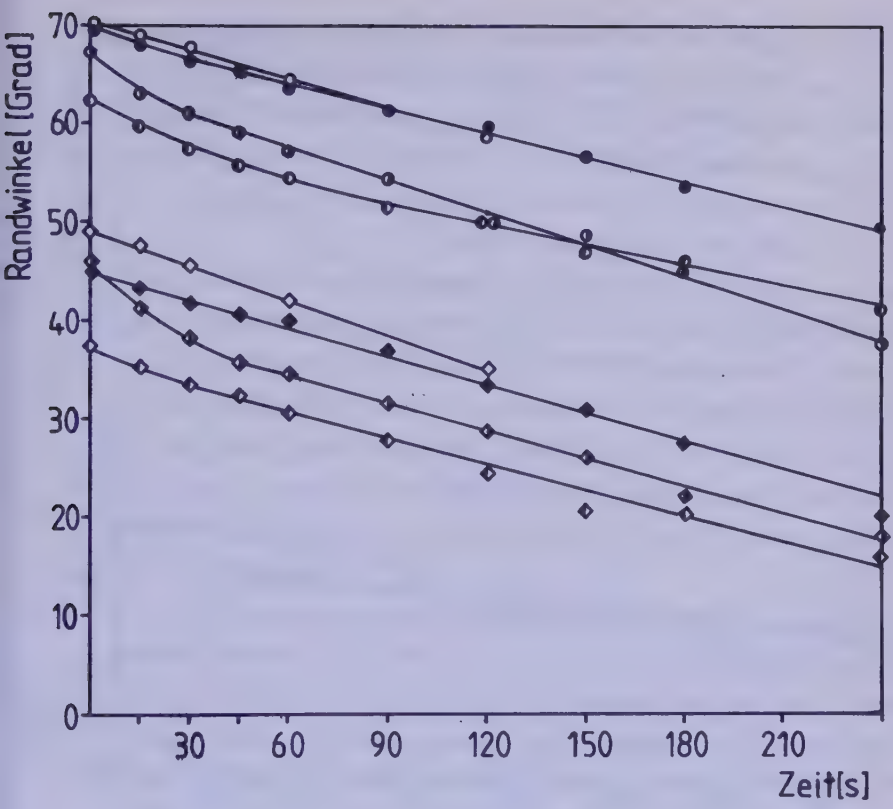


Abb. 49: Einfluß von Magnesiumstearat (MS) und Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC) auf den Randwinkel von Salicylamid (SAL) und Theophyllin (THE) in Abhängigkeit von der Zeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Standardabweichungen (s) in der Legende aufgeführt. Alle Werte auf jeweils einem Preßling, n=5.

● = SAL/Wasser (s von 0,5 - 2,0)
○ = SAL/Magnesiumstearat 2%iger Zusatz (s von 0,8 - 1,4)
◑ = SAL/HPMC 2%iger Zusatz (s von 0,9 - 4,0)
◐ = SAL/HPMC 2%ige Lösung (s von 0,9 - 2,0)
◆ = THE/Wasser (s von 0,9 - 2,2)
◇ = THE/Magnesiumstearat 2%iger Zusatz (s von 0,8 - 1,7)
◈ = THE/HPMC 2%iger Zusatz (s von 1,4 - 3,5)
◈ = THE/HPMC 2%ige Lösung (s von 1,4 - 3,1)

der Benetzungswinkel von Salicylamid unbeeinflußt bleibt. Der Effekt im Fall des Theophyllins ist auf die Ausbildung hydrophobisierter Oberfläche zurückzuführen. Hydrophilere Arzneistoffe werden möglicherweise schon durch Zusatz geringer Mengen des hydrophoberen Hilfsstoffes deutlich schlechter benetzbar.

b) Hydroxipropylmethylcellulose (HPMC)

Mitverpreßtes HPMC (2%) verbessert sowohl bei Theophyllin als auch bei Salicylamid die Benetzung durch Wasser (ca. 4 bzw. 10 Grad nach 2 min) (Abb. 49). Die relativ stark ausgeprägten Randwinkeldriften sprechen für eine Wirkung des HPMC insbesondere nach Auflösung im netzenden Wasser. So zeigen auch reine HPMC-Preßlinge einen relativ hohen Randwinkel gegen Wasser (67 Grad, direkt gemessen), der mit der Zeit deutlich abfällt (nach 60 s: 50 Grad).

Insgesamt gesehen ist die Randwinkelerniedrigung durch HPMC in einer Konzentration von 2% relativ schwach ausgeprägt. Dabei deutet sich an, daß hydrophobere Wirkstoffe etwas stärker beeinflußt werden. Der Vergleich der Randwinkel/Zeit - Kurven mit solchen der Netzung durch Lösungen des Hilfsstoffes in Wasser zeigt, daß diese Rückschlüsse auf den Einfluß des Hilfsstoffes in Pulvermischungen zulassen.

c) Natriumlaurylsulfat (NaLS)

NaLS wurde in Konzentrationen von 0,01 und 1% eingearbeitet. Abb. 50 zeigt die erzielten Ergebnisse.

Der 0,01%ige Zusatz bewirkt in beiden untersuchten Fällen eine Verschlechterung der Benetzung wie sie auch bei der Netzung mit niedrig konzentrierten Lösungen des Tensids auf reinen Arzneistoffpreßlingen zu beobachten ist. Dabei wird das hydrophobere Salicylamid stärker beeinflußt als das mehr polaren Charakter aufweisende Theophyllin. Es zeigt sich wiederum, daß mit Tensid-

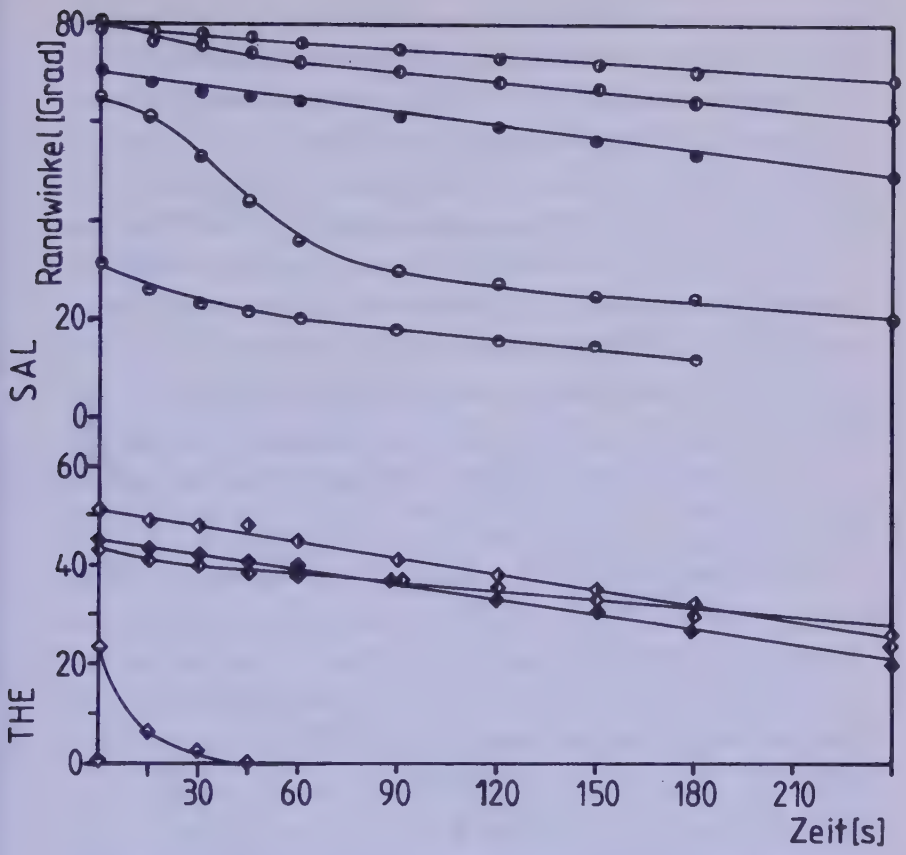


Abb. 50: Einfluß von Natriumlaurylsulfat (NaLS) auf den Randwinkel von Salicylamid (SAL) und Theophyllin (THE) in Abhängigkeit von der Zeit.
Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Standardabweichungen (s) in der Legende aufgeführt.
Alle Werte auf jeweils einem Preßling, n=5.

● = SAL/Wasser (s von 0,5 - 2,0)
◍ = SAL/NaLS 0,01%iger Zusatz (s von 0,8 - 1,9)
◒ = SAL/NaLS 1%iger Zusatz (s von 1,8 - 5,3)
◐ = SAL/NaLS 0,0125%ige Lösung (s von 0,8 - 1,9)
◓ = SAL/NaLS 2%ige Lösung (s von 0,4 - 2,8)
◆ = THE/Wasser (s von 0,9 - 2,2)
◈ = THE/NaLS 0,01%iger Zusatz (s von 1,0 - 3,4)
◆ = THE/NaLS 1%iger Zusatz (s von 0,5 - 1,3; n=3)
◈ = THE/NaLS 0,0125%ige Lösung (s von 0,5 - 2,2)
◆ = THE/NaLS 2%ige Lösung - spreitet

lösungen erzielte Ergebnisse sich in ihrer Tendenz auch bei der Zumischung dieses Hilfsstoffes zum Wirkstoff beobachten lassen.

Höhere Konzentrationen an NaLS bewirken hingegen eine ausgeprägte Verbesserung der Benetzung bei beiden Arzneistoffen, die auch bei der Benetzung der reinen Wirkstoffpreßlinge mit höher konzentrierten Tensidlösungen zu beobachten ist. Die ausgeprägten Randwinkeldriften deuten an, daß die Verbesserung der Benetzung hauptsächlich auf gelöstes NaLS zurückzuführen ist, also auf eine Erniedrigung der Oberflächenspannung der netzenden Lösung und eine Beeinflussung der Grenzflächenspannung.

4.8.2. Verbesserung der Benetzung eines hydrophoben Arzneistoffes durch gezielten Hilfsstoffzusatz am Beispiel CPA/Harnstoff

Für die schlechte Benetzung des CPA durch polare Flüssigkeiten - also insbesondere Wasser - ist vor allem der hydrophobe Palmitinsäurerest des Moleküls verantwortlich zu machen. Gelingt es, diesen Teil des Moleküls selektiv mit einem hydrophilen "Mantel" zu überziehen, so ist die Benetzung des Wirkstoffes verbessert. Beim Kontakt mit dem netzenden Wasser soll dieser "Mantel" wieder zerfallen, um das ursprüngliche Molekül wiederzuerhalten. Von einem auf diese Weise behandelten CPA ist zu erwarten, daß es aufgrund der größeren von Wasser benetzten Oberfläche schneller in Lösung geht und daß solche CPA - Pulverpartikel vor allem weniger zur Agglomeration neigen. Dadurch wird auch ein Angriff körpereigener Esterasen am ungelösten Partikel erleichtert (4).

Diese Voraussetzung sollte eine Harnstoffeinschlußverbindung erfüllen, da Harnstoff den Kohlenwasserstoffrest des CPA einschließen und so hydrophilisieren kann, aber beim Kontakt mit Wasser sofort zerfällt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind im folgenden zusammengefaßt.

Aus Literaturstellen war bekannt, daß Stearinsäure einen Harnstoffeinschluß in einem molaren Verhältnis von 1:14 bildet (33). Das molare einzusetzende Verhältnis sollte daher ca. 1:13 betragen. Die jeweilige Menge CPA bzw. Harnstoff wird in wenig Methanol heiß gelöst, beide Lösungen vereinigt und nach kurzer weiterer Erwärmung bei Raumtemperatur abgekühlt. Der sich bildende kristalline Niederschlag wird abfiltriert.

Im oben genannten Verhältnis hergestellte Kristallisationsprodukte zeigen im Differentialthermodiagramm (DTA) eine deutliche Aufspaltung des Chloramphenicolpalmitat-Peaks (Abb. 51). Der bei niedrigeren Temperaturen auftretende Schmelzpeak kann Chloramphenicolpalmitat Modifikation B zugeordnet werden (Vergleich auch mit entsprechenden Verreibungen) (13). IR-spektroskopische Untersuchungen (13, 113) bestätigen das Vorliegen von Polymorph B.

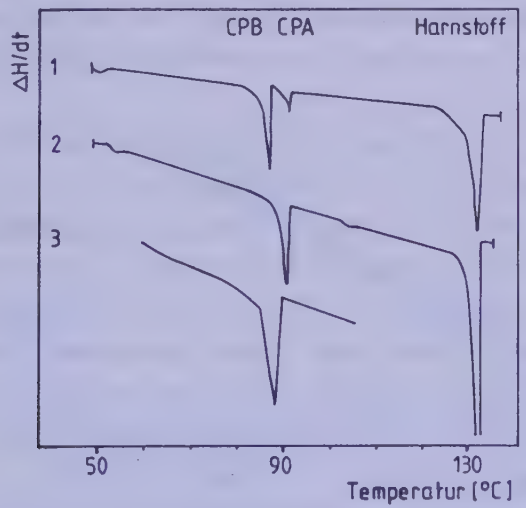


Abb. 51: Differentialthermodiagramme von Chloramphenicolpalmitat (CP)/Harnstoff - Gemischen.
Diagramm 1: Kristallisationsprodukt
Diagramm 2: Verreibung CP Modifikation A/Harnstoff
Diagramm 3: CP Modifikation B (zum Vergleich)
Aufheizrate: 1 und 2 mit 0,5 °C/min; 3 mit 5 °C/min.

Der deutlichste Effekt des Harnstoffzusatzes bei der Kristallisation liegt darin, die Modifikation A in Polymorph B umzuwandeln und zwar z.T. in einem Ausmaß größer 95%. Ob dies über das Entstehen einer Einschlußverbindung zu erklären ist, bleibt dahingestellt. Allerdings ist es bemerkenswert, daß Chloramphenicolpalmitat ohne Zusatz unter den gegebenen Versuchsbedingungen in der Modifikation A kristallisiert (auch wenn es als Polymorph B eingesetzt wird) (vgl. auch 13), während bei Zusatz von Harnstoff unter gewissen Bedingungen Modifikation B nahezu rein ausfällt. Die Art und Weise der Herstellung ist dabei von entscheidendem Einfluß auf das Ergebnis (Methanolmenge, Art der Abkühlung, insbesondere das Ansatzverhältnis der beiden Stoffe). Je nach Herstellungsweise schwankten die Gehalte an Chloramphenicolpalmitat in verschiedenen, während der Kristallisation entnommenen Fraktionen bei weiteren Wiederholungen beträchtlich, was auf verschieden schnelle Kristallisation bei veränderten äußeren Bedingungen hindeutet.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse deuten an, daß ein Kristallisieren von Polymorph B einen Harnstoffgehalt der jeweiligen Fraktion von > 55% voraussetzt. Auch erniedrigte Ausgangsmengen an zugefügtem Harnstoff (statt 60 nur 33 und 17%) verringern die Ausbeute an Modifikation B extrem. Dies führt zu dem Schluß, daß Polymorph B nur dann entsteht, wenn während der Kristallisation von Chloramphenicolpalmitat gleichzeitig in nennenswertem Ausmaß auch Harnstoff kristallisiert. Für die Entstehung einer Einschlußverbindung wird gerade dieses Verhalten zu fordern sein. DTA - bzw. IR- Untersuchungen erbrachten allerdings keinen Beleg für deren Existenz. Das Entstehen der Chloramphenicolpalmitatmodifikation B in Gegenwart von Harnstoff läßt aber zumindest auf spezifische Wechselwirkungen dieser beiden Substanzen miteinander schließen.

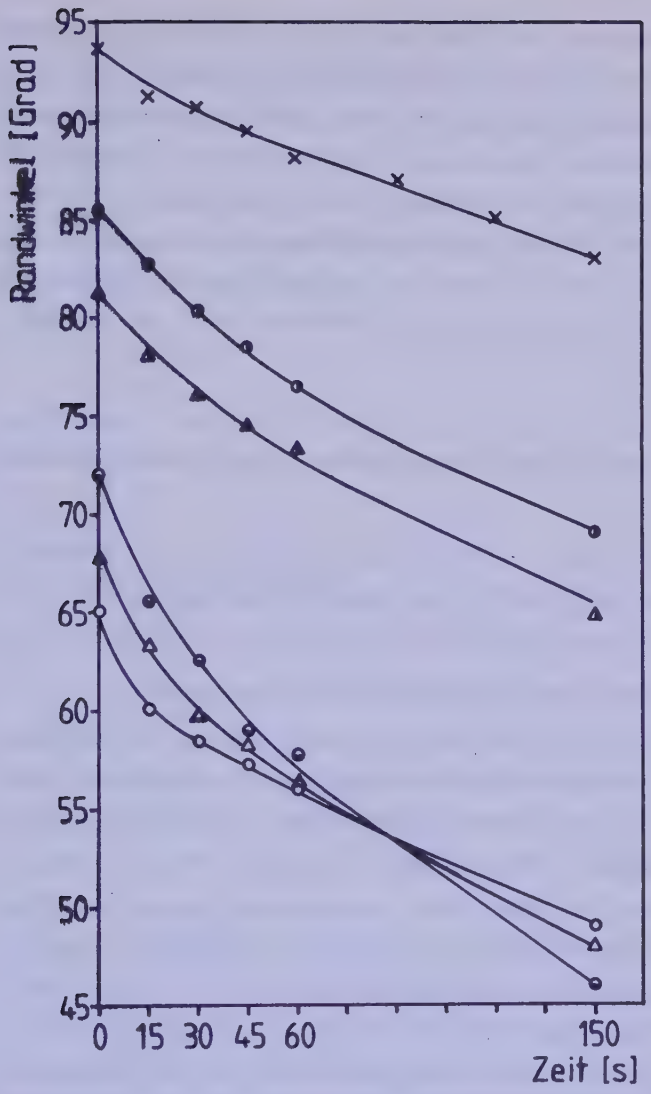


Abb. 52: Randwinkel von Chloramphenicolpalmitat (CP)/Harnstoff - Gemischen gegen Wasser in Abhängigkeit von der Zeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Standardabweichungen (s) in der Legende aufgeführt. Bestimmung auf jeweils 2 Preßlingen, n=8.
Kristallisate: aus Modifikation A/Harnstoff hergestellt.
x = CPA (s von 1,9-3,0)
● = Kristallisat (66% CP-Mod. A, s von 1,8-3,0)
○ = Kristallisat (36% CP-Mod. B mit 2-3% Mod. A, s von 1,3-1,9)
● = Kristallisat (39% CP-Mod. B mit 0-1,5% Mod. A, s von 3,0-3,8)
▲ = Verreibung CPA/Harnstoff (40% CP, s von 1,8-3,2)

Abb. 52 zeigt die Ergebnisse der Benetzungsversuche auf verschiedenen Chloramphenicolpalmitat/Harnstoff - Gemischen. Die Benetzung einer Verreibung von Polymorph B mit Harnstoff und Kristallisationsprodukten bei Vorliegen von Polymorph B ist deutlich verbessert gegenüber einer entsprechenden Verreibung aus CPA mit Harnstoff und Kristallisationsprodukten, die Polymorph A enthalten, obwohl sich die Randwinkel der beiden Modifikationen nach eigenen Untersuchungen kaum unterscheiden (beide ca. 90 Grad, vgl. Tab. 9).

5. Korrelation der Benetzungswinkel mit anderen Substanzeigenschaften

Im folgenden soll versucht werden, die gemessenen Randwinkel mit anderen Substanzeigenschaften, die evtl. Rückschlüsse auf die Affinität Netzmittel/Arzneistoff zulassen, in Beziehung zu setzen.

5.1. Bestimmung von Feststoffoberflächenspannungen

Die Feststoffoberflächenspannung kann einerseits zur Charakterisierung der Benetzbarkeit von Substanzen herangezogen werden und dient andererseits zur Berechnung von Grenzflächenspannungen bzw. Randwinkeln (vgl. 4.4.4.). Da die Feststoffoberflächenspannung nicht direkt meßbar ist, muß diese aus physikalischen Gesetzmäßigkeiten unter Zuhilfenahme leicht meßbarer Größen wie Benetzungswinkel und Oberflächenspannung der netzenden Flüssigkeit (bei bekanntem Anteil der polaren bzw. Dispersionskräfte) berechnet werden. Dazu dienen verschiedene in der Literatur beschriebene Ansätze:

Methode A

Der auf die Gesetzmäßigkeiten von Young und Fowkes sowie dem Vorschlag von Owens und Wendt (91) zurückgehende Ansatz gestattet

die Bestimmung des Anteils der Dispersions- und polaren Kräfte an der Feststoffoberflächenspannung. Dabei mißt man zum einen den Randwinkel gegen eine nur Dispersionskräfte besitzende Flüssigkeit, etwa flüssiges Paraffin, zum anderen gegen eine Flüssigkeit, die sowohl auf Dispersions- als auch auf polaren Kräften beruhende Wechselwirkungen zum Feststoff eingeht (z.B. Wasser). Aus dem ersten Randwinkel ergibt sich über Gl. 9

$$\gamma_s^d = \frac{\gamma_l}{4} (1 + \cos\theta)^2 \qquad \text{Gl. 9}$$

der durch Dispersionskräfte bestimmte Anteil der Feststoffoberflächenspannung und nach Einsetzen des so berechneten Wertes in Gl. 10

$$\gamma_s^p = \frac{\left[\gamma_l (1 + \cos\theta) - 2 \sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d}\right]^2}{4 \gamma_l^p} \qquad \text{Gl. 10}$$

erhält man den Anteil der polaren Kräfte.
Diese Methode wird bei allen Arzneistoffen der Tab. 24 mit Wasser, bei 4 Arzneistoffen zusätzlich mit Formamid und Ethylenglycol als polaren Flüssigkeiten und mit dünnflüssigem Paraffin als nur Dispersionskräfte aufweisende Flüssigkeit angewendet (Tab. 24).
Auffallend ist, daß ähnlich wie bei den untersuchten Flüssigkeiten (vgl. Tab. 32) und Lösungsmittel/Wasser - Gemischen (vgl. (17) und 4.4.4.) der durch Dispersionskräfte bestimmte Anteil an der Gesamtoberflächenspannung der Feststoffe relativ konstante Größen annimmt, während der auf polaren Kräften beruhende Anteil stark variiert und damit für das unterschiedliche Benetzungsverhalten der Wirkstoffe bestimmend wird. Dementsprechend ist auch der Randwinkel der Substanzen gegen Wasser dann besonders

Tab. 24: Anteil polarer (γ_s^p) und Dispersionskräfte (γ_s^d) an der Festkörperoberflächenspannung von Arzneistoffen (mN/m). Die Werte in Klammern resultieren aus hohen Standardabweichungen bei den Benetzungswinkeln gegen Wasser (vgl. Tab. 9).

Wirkstoff	γ_s^d	γ_s^p (mit Wasser)	γ_s	γ_s^p (mit Formamid)[a]	γ_s^p (mit Ethylenglycol)[a]
CPA	28,9	1,7	30,6	4,2	3,2
Kavain	28,5	10,5	39,0		
Diphenylhydantoin	28,4	10,9 (8,3-13,7)	39,3		
Salicylamid	29,3	11,5	40,8	10,1	7,1
Phenacetin	28,8	13,6 (10,6-16,9)	42,4		
Griseofulvin	29,5	13,6 (11,5-15,7)	43,1		
Benzocain	28,3	17,0	45,3		
Sulfanilamid	28,9	18,0	46,9		
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	29,4	18,9	48,3		
Chloramphenicol	29,5	23,3	52,8		
Theophyllin	27,9	27,0	54,9	26,4	12,1
Paracetamol	29,2	27,3	56,5		
Aminophenazon	29,9	36,3 (33,7-38,5)	66,2		
Phenazon	29,3	40,1 (38,6-41,4)	69,4	26,1	16,7
Coffein	29,9	42,6	72,5		

[a] Daten zur Oberflächenspannung von Formamid und Ethylenglycol aus (110)

hoch, wenn der polare Anteil an der Festkörperoberflächenspannung niedrig liegt (vgl. Tab. 9, 24).
Ein Vergleich mit den von Zografi und Tam (133) ermittelten Werten bestätigt dies. Die von diesen Autoren angegebenen Werte für γ_s^d liegen allerdings um ca. 10 mN/m höher als die hier gefundenen. Weitere Gegenüberstellungen mit Literaturwerten belegen die hier gefundenen Tendenzen. Sell und Renzow (110) finden an 4 organischen Pigmenten annähernd gleiche Anteile der Dispersionskräfte (ca. 27 - 33 mN/m) und deutlich differierende polare Anteile an den Feststoffoberflächenspannungen (4 - 15 mN/m). Die von diesen Autoren ermittelten Werte stimmen für den durch Dispersionskräfte bestimmten Anteil an der Gesamtoberflächenspannung relativ gut mit den hier gefundenen überein. Wu und Brzozowski (124) ermittelten für verschiedene organische Pigmente ebenfalls konstante γ_s^d-Werte (ca. 35 mN/m) und stark variierende γ_s^p-Werte. Auch die Ergebnisse von Sacher (105) zeigen diese Tendenz.

Die Schwankungen bei der Bestimmung der γ_s^p-Werte bei Verwendung verschiedener polarer Lösungsmittel (Tab. 24) erklären sich nur z.T. aus Meßungenauigkeiten. Es muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß mit der jeweils verwendeten Flüssigkeit auch die Art der polaren Wechselwirkungen variieren kann (vgl. 4.4.2.).
Da die Benetzung durch Wasser pharmazeutisch interessant ist, soll sich besonderes Augenmerk auf diese richten.

Methode B

Eine höhere Genauigkeit bei der Bestimmung von γ_s^p-Werten läßt sich durch Auftragen mehrerer Wertepaare bei Verwendung verschiedener Flüssigkeiten entsprechend der aus Gl. 3 und Gl. 5 abgeleiteten Funktion erzielen (110):

$$\frac{1 + \cos\theta}{2} \frac{\gamma_l}{\sqrt{\gamma_l^d}} = \sqrt{\gamma_s^d} + \sqrt{\gamma_s^p} \sqrt{\frac{\gamma_l - \gamma_l^d}{\gamma_l^d}} \qquad \text{Gl. 11}$$

Aus dem Achsenabschnitt auf der y-Achse kann γ_s^d und aus der Steigung der Geraden γ_s^p bestimmt werden.

Diese Methode wird an den Arzneistoffen CPA, Salicylamid, Theophyllin und Phenazon mit den Flüssigkeiten Wasser, Ethylenglycol, Ricinusöl, dünnflüssiges Paraffin, Formamid und Dioxan durchgeführt (Abb. 53). Die zur Berechnung benötigten γ_l^d und γ_l^p-Werte sind der Literatur entnommen (63, 110) oder werden selbst bestimmt (Tab. 32).

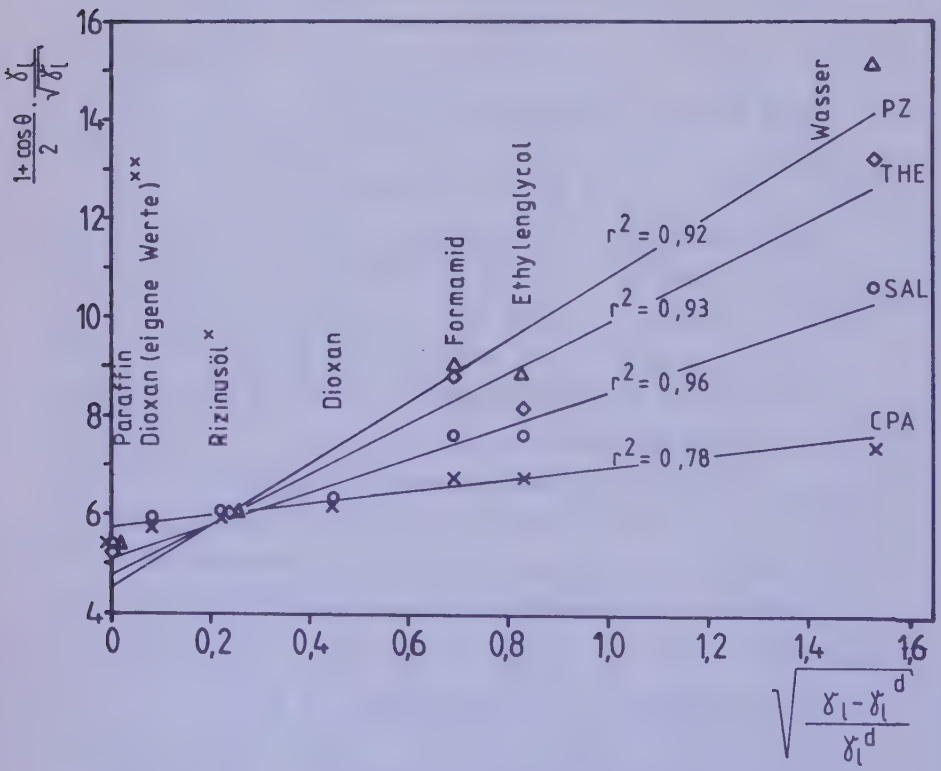


Abb. 53: Bestimmung des Dispersionskraft- und polaren Anteils der Feststoffoberflächenspannung (Methode B).
x = γ_l^d auf 35,0 mN/m geschätzt (γ_l = 36,9 mN/m)
xx= bei Regression nicht berücksichtigt

Tab. 25 faßt die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen. Gegenüber den nach Methode A berechneten γ_s^d-Werten ergeben sich z.T. beträchtliche Abweichungen (bis zu 9 mN/m im Fall von Phenazon). Die Werte für die polaren Anteile stimmen besser überein.

Tab. 25: Festkörperoberflächenspannungen von Arzneistoffen (mN/m), die mit Hilfe unterschiedlicher Methoden ermittelt wurden.

Arzneistoff	Methode A $\gamma_s^d + \gamma_s^p = \gamma_s$	Methode B $\gamma_s^d + \gamma_s^p = \gamma_s$
CPA	28,9 + 1,7 = 30,6	33,0 + 1,5 = 34,5
Salicylamid	29,3 + 11,5 = 40,8	26,4 + 11,3 = 37,7
Theophyllin	27,9 + 27,0 = 54,9	23,0 + 25,9 = 48,9
Phenazon	29,3 + 40,1 = 69,4	20,3 + 39,3 = 59,6

Andere Verfahren zur Bestimmung der γ_s-Werte eignen sich bei den vorliegenden Substanzen weniger. Versuche, nach Wu (123) eine maximale kritische Oberflächenspannung zu ermitteln, führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen. Die Anwendung der Parachormethode lieferte je nach Berechnungsansatz (Quale/MacGowan, 10) nur z.T. übereinstimmende Werte.

Die ermittelten Werte für die Feststoffoberflächenspannungen der untersuchten Arzneistoffe sind alle kleiner 100 mN/m, so daß sich diese dem "low energy" - Typ zurechnen lassen (59). Dies ist für organische Substanzen mit relativ niedrigen Schmelzpunkten zu erwarten (131). Insgesamt stellt die Festkörperoberflächenspannung eine brauchbare Größe zur Charakterisierung der Benetzbarkeit dar, die im Gegensatz zu Randwinkeln auch bei Netzung durch andere Flüssigkeiten ihre Gültigkeit behält.

5.2. Löslichkeit

Eine Beziehung zwischen Randwinkel und Löslichkeit wird bereits von anderen Autoren erwähnt (71,111). Ziel der folgenden Untersuchungen ist daher, auf einen Zusammenhang zwischen den die Randwinkel und die Löslichkeiten von Arzneistoffen bestimmenden Größen zu prüfen.

Für sog. "reguläre Lösungen" gilt die Hildebrand-Scatchard-Gleichung (Gl. 12), die die Abhängigkeit der Löslichkeit einer Substanz von stoff- und lösungsmittelspezifischen Größen beschreibt (50).

$$-\log x = \frac{\Delta H_S}{2{,}303\ RT} \cdot \frac{T_S - T}{T_S} + \frac{V_M \phi^2}{2{,}303\ RT} (\delta_1 - \delta_2)^2 \qquad \text{Gl. 12}$$

x = Molenbruch der gelösten Komponente

H_S = molare Schmelzwärme (cal/mol)

R = allgemeine Gaskonstante = 1,987 cal/K mol (= 8,321 J/K mol)

T_S = Schmelzpunkt (K)

T = Temperatur (K)

V_M = Molvolumen des Gelösten (Summe der Partialvolumina) (31) (cm^3/mol)

ϕ = Molfraktion des Lösungsmittels (ca. 1 bei verdünnten Lösungen)

δ_1, δ_2 = Löslichkeitsparameter des Lösungsmittels bzw. des Gelösten $(cal/cm^3)^{0,5}$

In dieser Gleichung beschreibt der rechte Term die Wechselwirkungen zwischen Gelöstem und Lösungsmittel.

Martin, Newburger und Adjai (84) schlagen eine Erweiterung der Gleichung für Lösungsmittel und deren Gemische vor, bei denen stärkere Wechselwirkungen (z.B. auch Wasserstoffbrückenbindun-

gen zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel auftreten können ("irreguläre Lösungen"):

$$- \log x = - \log x_I + \frac{V_M \Phi^2}{2{,}303\ RT} (\delta_I^2 + \delta_2^2 - 2\ W_{calc}) \qquad \text{Gl. 13}$$

$- \log x_I$ = ideale Löslichkeit (Molenbruch), entspricht dem linken Term in Gl. 12

W_{calc} = Energie der Wechselwirkung zwischen Gelöstem und Lösungsmittel in irregulären Lösungen

Die Berechnung der Löslichkeiten in irregulären Lösungsmitteln ist aber auch mit Hilfe von Gl. 13 noch nicht befriedigend (83, 108).

Nach Martin, Swarbrick und Cammarata (87) wird der Klammerausdruck $(\delta_1 - \delta_2)^2$ durch Gl. 14 beschrieben.

$$(\delta_1 - \delta_2)^2 = W_{11} + W_{22} - 2\sqrt{W_{11} W_{22}} \qquad \text{Gl. 14}$$

W = Wechselwirkungsenergie, die Indices 1 bzw. 2 bezeichnen Lösungsmittel bzw. Gelöstes

Der Ausdruck $2\sqrt{W_{11} W_{22}}$ entspricht der Wechselwirkungsenergie zwischen Gelöstem und Lösungsmittel. Bei irregulären Lösungen sollte er mit $2W_{calc}$ (Gl. 13) gleichzusetzen sein.

Wie die Löslichkeit hängt auch der Randwinkel einer Flüssigkeit auf einem Feststoff von den sich ausbildenden Wechselwirkungen ab. So gilt für Grenzflächenspannungen zwischen einer festen und einer flüssigen Phase Gl. 5 (vgl. 4.4.4.):

$$\gamma_{sl} = \gamma_l + \gamma_s - 2\left(\sqrt{\gamma_l^d \gamma_s^d} + \sqrt{\gamma_l^p \gamma_s^p}\right) \qquad \text{Gl. 5}$$

Die die Wechselwirkungen beschreibenden Terme in Gl. 13 bzw. 14 (Löslichkeit) und Gl. 5 (Grenzflächenspannung) sind somit äquivalent. Ein ähnlicher Ansatz findet sich bei Yalkowsky et al. (3, 125-128) im Zuge von Untersuchungen zur Abhängigkeit der Löslichkeit von der berechneten Oberfläche der gelösten Moleküle. Bei diesen Untersuchungen wurden hauptsächlich Substanzen herangezogen, die einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest (variierende Kettenlänge) tragen. Als Bezugswert für die Grenzflächenspannung des hydrophoben Teils der jeweiligen Molekülоberfläche mit dem Lösungsmittel diente dabei die makroskopisch gemessene Grenzflächenspannung zwischen dem Lösungsmittel und Tetradekan.

Ob die hier vermutete Beziehung zwischen den die Benetzung und die Löslichkeit bestimmenden Größen besteht, wird im folgenden für die Fälle 1 Lösungsmittel/verschiedene Arzneistoffe und 1 Arzneistoff/verschiedene Lösungsmittelgemische untersucht.

5.2.1. Ein Lösungsmittel (Wasser)/verschiedene Arzneistoffe

Zwischen den Grenzflächenspannungen Arzneistoff/Wasser, die aus Randwinkeln gegen Wasser (Tab. 9) und Paraffin (Tab. 33) berechnet werden können (vgl. 5.1. und Gl. 5), und den Löslichkeiten der Arzneistoffe in Wasser, ausgedrückt durch die negativen Logarithmen des Molenbruchs, ist nach den obigen Ausführungen ein Zusammenhang zu erwarten. Dabei sind unterschiedliche Schmelzenthalpien, Schmelzpunkte und molale Volumina (Tab. 1) der hier untersuchten Arzneistoffe zu berücksichtigen. Für die Molfraktion des Lösungsmittels wird mit Ausnahme von Phenazon (vgl. Tab. 26) der Wert 1 angenommen.

Um eine direkte Proportionalität zwischen der Grenzflächenspannung, die in cal/cm^2 ausgedrückt wird (Umrechnung:

1 mN/m = $0{,}24 \cdot 10^{-7}$ cal/cm^2), und des nach Gl. 13 berechneten Terms ($\delta_1^2 - \delta_2^2 - 2\,W_{calc}$) in cal/cm^3 aufzuzeigen, werden beide Größen mit einem Faktor multipliziert, der für beide Produkte zu identischen Einheiten, nämlich cal/mol, führt. Im Fall des Löslichkeitsparameterterms wird mit dem molalen Volumen V_M (cm^3/mol), im Fall der Grenzflächenspannung mit dem Flächenbedarf eines Mols F_M (cm^2/mol) multipliziert.

Der Flächenbedarf eines Mols Substanz läßt sich aus dem molalen Volumen unter Annahme einer Kugel- bzw. Kreisform der die jeweiligen Wechselwirkungen ausübenden Moleküle abschätzen. Dabei werden die Gleichungen 15 und 16 zugrundegelegt.

$$r_M = \sqrt[3]{\frac{3\,V_M}{4\,\pi\,N}} \qquad \text{Gl. 15}$$

$$F_M = \pi\, r_M^2\, N \qquad \text{Gl. 16}$$

r_M = Radius eines Moleküls

N = Losschmidtsche Zahl = $6{,}02 \cdot 10^{23}$ mol^{-1}

Tab. 26 führt die entsprechenden Größen für die einzelnen Arzneistoffe auf.

Abb. 54 zeigt die sich ergebende lineare Abhängigkeit der beiden die Affinität Arzneistoff/Wasser beschreibenden Größen deutlich auf. Nur 4 Arzneistoffe, nämlich Coffein, Phenazon, p-Hydroxibenzoesäurepropylester und Benzocain, weichen stärker vom linearen Kurvenverlauf ab. Unter dem Gesichtspunkt der vielen Voraussetzungen und der mit Fehlern behafteten Daten ist die Korrelation zwischen Benetzungs- und Löslichkeitsparametern gut und kann aufgrund des oben ausgeführten theoretischen Hintergrundes auch interpretiert werden. Damit wird eine Abschätzung

Tab. 26: Grenzflächenspannungen von Arzneistoffen gegen Wasser (mN/m), Flächenbedarf pro Mol (cm^2/mol) sowie über Gl. 5, 13 berechnete Wechselwirkungsenergien

Arzneistoff	Grenzflächenspannung γ_{sl} (mN/m)[a]	Flächenbedarf pro Mol F_M (10^{-9} cm^2/mol)	Wechselwirkungsenergie (aus Benetzung) (10^{-2} cal/mol)	$(\delta_1 - \delta_2)^2$ (cal/cm^3)	Wechselwirkungsenergie (aus Löslichkeit) (10^{-3} cal/mol)	Q[d]
Coffein	1,02 (0,98- 1,06)	2,214	0,539 (0,518- 0,561)	18,97	1.916	(35,6)
Phenazon	1,21 (1,05- 1,41)	2,739	0,792 (0,687- 0,923)	1,51[b]	0,210	(2,7)
Aminophenazon	1,89 (1,52- 2,42)	3,205	1,437 (1,164- 1,853)	9,37	1,649	11,5
Paracetamol	4,22 (3,79- 4,68)	2,315	2,334 (2,096- 2,588)	14,21	1,535	6,6
Theophyllin	4,15 (3,45- 4,94)	1,973	1,956 (1,626- 2,329)	15,56	1,323	6,8
Chloramphenicol	5,91 (5,22- 6,66)	3,444	4,863 (4,295- 5,480)	12,12	2,376	4,9
Sulfanilamid	8,94 (7,44-10,65)	2,286	4,883 (4,063- 5,816)	23,60	2,502	5,1
Benzocain	9,53 (8,08-11,17)	2,592	5,902 (5,003- 6,917)	34,20	4,378	(7,4)
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	8,38 (7,63- 9,20)	2,778	5,562 (5,064- 6,106)	33,97	4,824	(8,7)
Phenacetin	12,37 (9,64-15,59)	2,804	8,287 (6,458-10,44)	24,32	3,502	4,2
Salicylamid	14,60 (12,65-16,74)	2,080	7,252 (6,286- 8,319)	31,99	2,943	4,1
Griseofulvin	12,48 (10,66-14,57)	4,179	12,46 (10,64 -14,55)	17,72	4,643	3,7
Diphenylhydantoin	15,20 (12,77-18,59)	3,302	11,99 (9,679-14,66)	20,15	3,708	3,1
Kavain	15,73 (14,07-17,49)	3,380	12,78 (11,36 -14,12)	30,13	5,743	4,5
CPA	34,79 (32,62-36,97)	6,082	50,55 (47,40 -53,72)	38,90	17,89[c]	3,5
						$\bar{Q}$=5,3

a) Die angegebenen Bereiche der Grenzflächenspannung resultieren aus den Standardabweichungen der Randwinkel gegen Wasser. Die Standardabweichungen der Randwinkel gegen dünnflüssiges Paraffin werden nicht berücksichtigt, weil sie gering sind und sich die Dispersionskraftanteile der Oberflächenspannungen der Feststoffe kaum unterscheiden (vgl. Tab. 24)

b) Für Phenazon wird ϕ_1^2 über das molale Volumen mit 0,366 genähert.

c) Aus extrapolierter Löslichkeit berechnet (D 2.1.)

d) Q = Quotient der Wechselwirkungsenergien (aus Löslichkeit berechnete zu der aus Benetzung ermittelten), eingeklammerte Werte stellen die Ausreißerwerte in Abb. 54 dar und sind bei der Berechnung von $\bar{Q}$ nicht berücksichtigt.

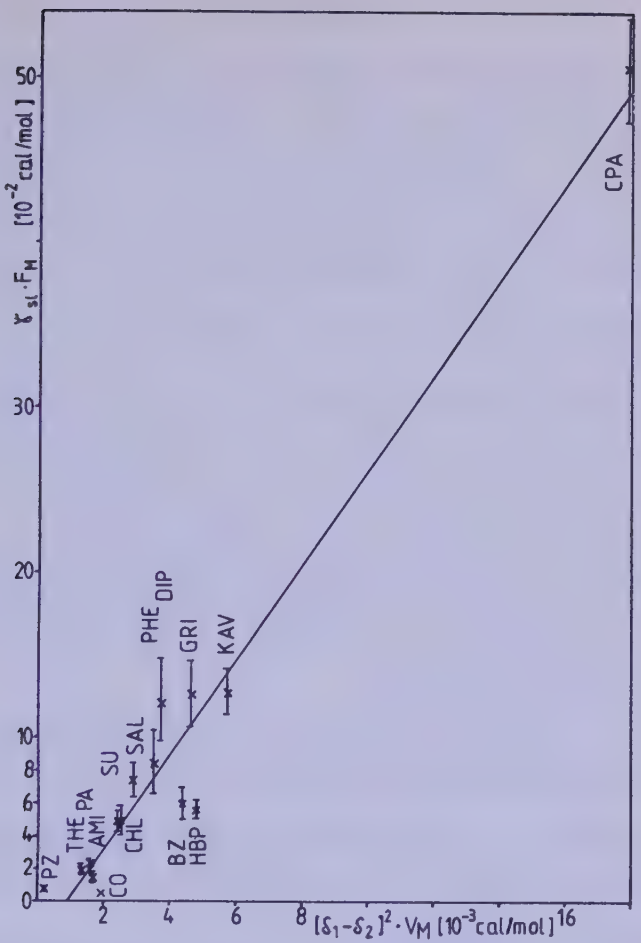


Abb. 54: Beziehung zwischen Löslichkeits- und Benetzungsparametern im Fall von Wasser (lineare Regression: r^2=0,9575).

der Benetzung durch Wasser aus der jeweiligen Löslichkeit möglich und umgekehrt.

Betrachtet man die in Tab. 26 aufgeführten Quotienten aus den beiden berechneten Wechselwirkungsenergien, so fällt auf, daß diese um einen mittleren Wert von ca. 5 streuen. Dieser Unter-

schied in den jeweiligen Wechselwirkungen läßt sich erklären, wenn man berücksichtigt, daß die über Benetzungsdaten berechnete Energie aus den Wechselwirkungen der beteiligten Stoffe bezogen auf eine Fläche (im vorliegenden Modell: Kreisfläche) resultiert, während in Lösung befindliche Arzneistoffmoleküle bei Annahme von Kugelform Wechselwirkungen an der vergleichsweise größeren Kugeloberfläche eingehen können. Die Wechselwirkungsmöglichkeiten eines Moleküls in einem Raum und die sich hieraus ergebende Energie sind also größer als die auf Flächen bezogenen Wechselwirkungen bzw. Energien. Der Unterschied zwischen einer Kugel- und einer Kreisfläche beträgt den Faktor 4 und liegt damit in der Größenordnung des oben gefundenen Quotienten.
Weniger deutlich ist der Zusammenhang zwischen den Logarithmen des Molenbruchs der Löslichkeiten und den Kosini der Randwinkel, also die Beziehung unter Nichtbeachtung der anderen in Gl. 12 bzw. 13 eingehenden Größen.

5.2.2. Ein Arzneistoff/verschiedene Lösungsmittelgemische (Isopropanol/Wasser)

Für den Fall, daß ein Feststoff in verschiedenen Lösungsmitteln gelöst wird, gilt: ΔH_S, V_M, δ_2 sind konstant, ϕ^2 wird wie oben mit dem Wert 1 genähert.
Versucht man für diesen Fall eine Beziehung zwischen Löslichkeit und Benetzung aufzustellen, so muß beachtet werden, daß sowohl die Grenzflächen- als auch die Oberflächenspannung infolge von Adsorptionseffekten nicht mehr - wie bei reinen Lösungsmitteln - direkt mit den im Inneren der Flüssigkeit wirkenden Kräften in Beziehung gesetzt werden können, die für die Löslichkeit einer Substanz entscheidend sind. So stellt z.B. die Oberflächenspannung keine direkte Funktion des Löslichkeitsparameters δ_1 eines

Lösungsmittelgemisches dar, wie es für reine Lösungsmittel der Fall ist. Die beiden die Benetzung beeinflussenden Größen Ober- und Grenzflächenspannung hängen aber, wie δ_1 und die Wechselwirkungen Lösungsmittel/Gelöstes, für jeden Arzneistoff von der Isopropanolkonzentration ab, so daß eine Beziehung zwischen der Löslichkeit und der die Ober- und Grenzflächenspannung einschließenden Größe Kosinus Randwinkel zu erwarten ist. Die sich ergebende Abhängigkeit zeigt Abb. 55.

Alle Kurven weisen deutlich lineare Verläufe auf mit einem Knick bei Randwinkeln von 20 - 35 Grad. Im Fall des Phenazons und auch des Aminophenazons ist eine klare Beziehung nicht zu erwarten, da einerseits alle gemessenen Randwinkel sehr niedrig liegen und andererseits über das gesamte Spektrum der herangezogenen Isopropanol/Wasser - Gemische die jeweiligen Löslichkeiten nahezu konstant sind.

Es fällt auf, daß die Steigungen der einzelnen Kurven annähernd parallel sind. Dies deutet darauf hin, daß eine Änderung des Lösungsmittelgemisches bei allen Arzneistoffen eine gleichartige Änderung hinsichtlich Benetzung und Löslichkeit zur Folge hat. Für CPA zeigt sich ein stärkerer Einfluß dieser Änderung (Tab. 27).

Tab. 27: Beziehung zwischen Kosinus Randwinkel und Löslichkeit in Isopropanol/Wasser - Gemischen im Fall des CPA ($20 \pm 1°C$)

%(V/V) Isopropanol	30	32,5	35	40	50
$\cos\theta$	0,853	0,870	0,886	0,917	0,963
$\log c_s$ (mol/l)	-6,34	-5,68	-5,15	-4,36	-3,68

Insgesamt betrachtet wird auch hier der Zusammenhang zwischen Benetzung und Löslichkeit deutlich.

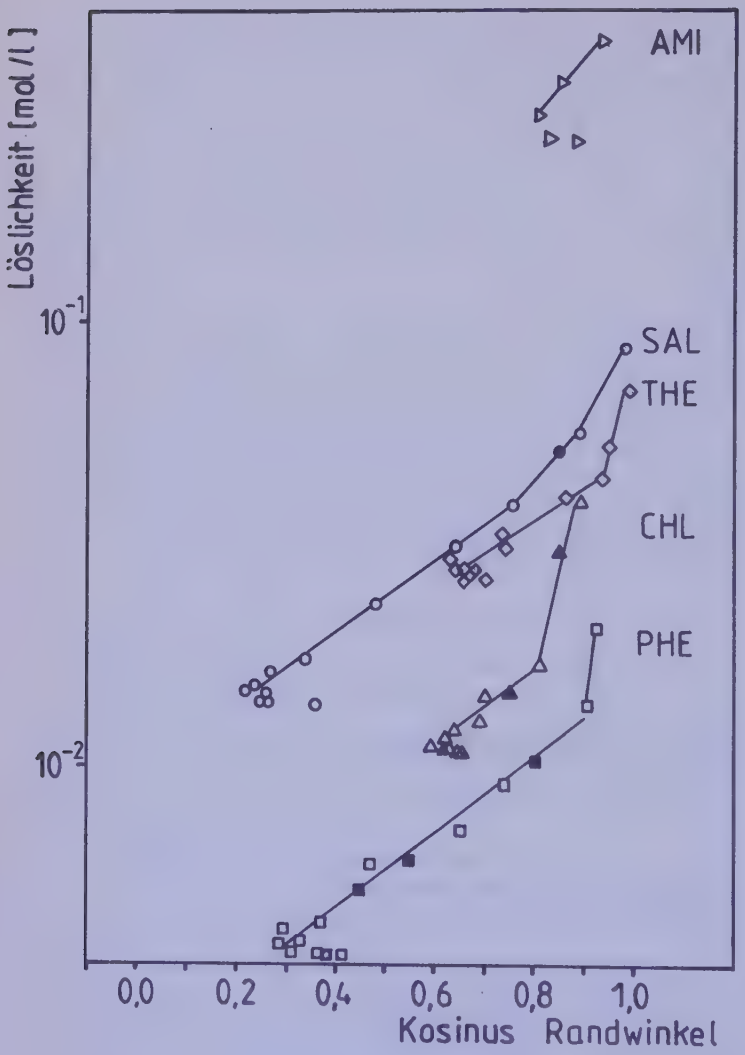


Abb. 55: Beziehung zwischen Löslichkeit und Benetzungseigenschaften bei 20 ± 1°C im Fall von Isopropanol/Wasser - Gemischen (halblogarithmische Darstellung).
Volle Symbole: Randwinkelwert aus Beziehungen Randwinkel/Konzentration an Isopropanol entnommen.

5.3. Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser

Da der Verteilungskoeffizient einer Substanz zwischen einer organischen (hier n-Octanol) und einer wäßrigen Phase Ausdruck der Polarität des betreffenden Moleküls ist, sollte eine Beziehung zwischen den Verteilungskoeffizienten (Tab. 36) und den Benetzungswinkeln gegen Wasser (Tab. 9) zu erwarten sein.
Abb. 56 zeigt diesen Zusammenhang. Steigende Werte des Verteilungskoeffizienten gehen mit steigenden Randwinkeln einher, wobei allerdings der Anstieg zunächst sehr steil erfolgt. Mit Werten des Verteilungskoeffizienten größer 10 wird dann nahezu ein Plateau erreicht.

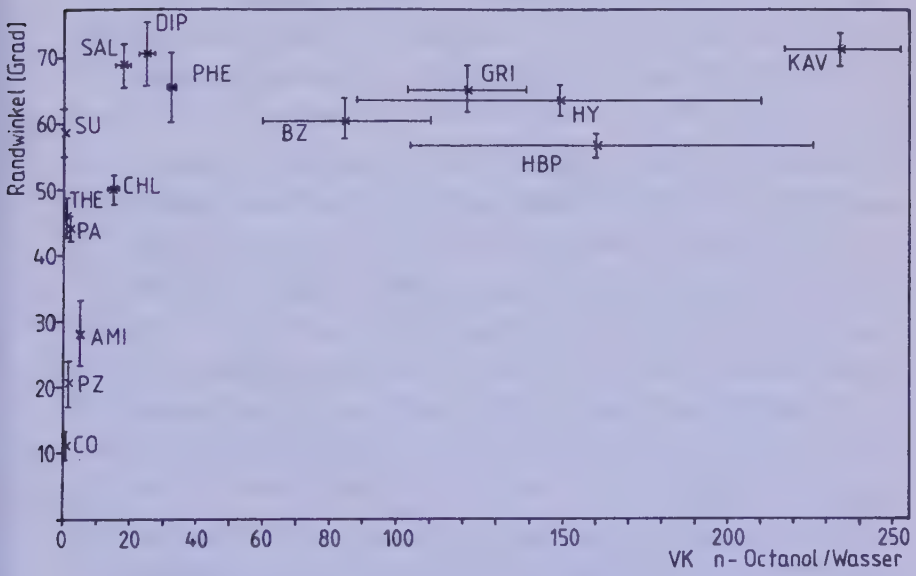


Abb. 56: Randwinkel gegen Wasser in Abhängigkeit vom Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser bei 20 ± 1°C.

6. Zusammenfassung der Ergebnisse zur Untersuchung der Benetzung von Arzneistoffen

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit ist es, die Benetzbarkeit von Arzneistoffen durch Wasser zu charakterisieren, verschiedene dazu herangezogene Bestimmungsmethoden zu standardisieren und zu vergleichen (A) sowie die Benetzung von Arzneistoffen in Abhängigkeit der Konzentration an verschiedenen, zu Wasser gegebenen oberflächenaktiven Agentien zu untersuchen (B). Außerdem soll auf einen Zusammenhang zwischen Benetzbarkeit und anderen Eigenschaften geprüft werden (C).

(A) Zur Bestimmung der Benetzbarkeit werden drei Verfahren verwendet: Randwinkelmessung gegen Wasser mit der Sessile Drop - Technik sowie Ermittlung der kritischen Oberflächenspannung (γ_c) mit Hilfe der Absinkmethode und über die Abhängigkeit der Randwinkel von der Oberflächenspannung netzender Lösungsmittel/Wasser - Gemische.

Die apparativ wie zeitlich äußerst wenig aufwendige Absinkmethode erlaubt nur die Bestimmung derjenigen Oberflächenspannung, bei der aufgestreute Pulveragglomerate von der netzenden Flüssigkeit durchdrungen werden und die Partikel absinken. Die ermittelten γ_c-Werte liegen für die untersuchten Arzneistoffe relativ nahe beieinander, lassen aber dennoch eine Einteilung hinsichtlich der Benetzbarkeit der einzelnen Substanzen zu. Allerdings hängt der jeweils bestimmte γ_c-Wert vom verwendeten Lösungsmittel/Wasser - Gemisch ab.

Die zeitlich ebenfalls wenig aufwendige Sessile Drop - Technik erlaubt eine direkte, relativ genaue Messung des Benetzungswinkels. Allerdings sind vielfältige, den gemessenen Randwinkel beeinflussende Faktoren zu beachten. Bei der Preßlingherstellung ist das Erzielen einer glatten und unporösen Oberfläche entschei-

dend. Deutlichen Einfluß auf den gemessenen Randwinkel zeigen der Preßdruck und substanzspezifisches Verhalten bei der Verpressung. Letzteres bestimmt die Direktverpreßbarkeit des Arzneistoffes und beeinflußt damit die Qualität des Preßlings entscheidend. Der Einfluß des Preßdrucks ist ebenfalls von der eingesetzten Substanz abhängig. Mit steigendem Preßdruck werden sowohl steigende (hydrophile Arzneistoffe) als auch fallende Randwinkel (hydrophobe Arzneistoffe) beobachtet, bis bei Erreichen eines bestimmten relativ hohen Druckes der Randwinkel nahezu konstant bleibt. Einwaage und Partikelgröße spielen für die Preßlingqualität praktisch keine Rolle.

Auch die gewählten Versuchsbedingungen bei der Randwinkelmessung können Einfluß auf den Meßwert nehmen. So erbringen unterschiedliche Lagerungsdauern Randwinkeldifferenzen um einige Grad. Ebenso kann sich Sättigung bzw. Nichtsättigung der netzenden Flüssigkeit mit Arzneistoff beträchtlich auswirken: Bei Arzneistoffen mit schlechter Benetzung und mäßiger Löslichkeit werden mit gesättigten Lösungen z.T. deutliche Randwinkelanstiege beobachtet. Auch der Zeitpunkt der Messung ist von Bedeutung. Hier wird der nach 5 - 10s gemessene Wert als der aussagekräftigste betrachtet. Im Falle verdünnter Lösungen oberflächenaktiver Substanzen sollte allerdings der zeitliche Verlauf der Randwinkeländerung verfolgt werden, um Einstellungen von Adsorptionsgleichgewichten zu erfassen. Ohne Effekt auf die Messung sind die Wahl der Preßlingseite und geringe Änderung von Temperatur und Luftfeuchte.

Die Bestimmung von γ_c-Werten über die Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung der netzenden Lösung ist apparativ und zeitlich aufwendiger als die mit Hilfe der Absinkmethode. Allerdings ist der so ermittelte Wert vergleichsweise genauer.

Hinsichtlich der bestimmten γ_c-Werte gilt im Prinzip das oben Gesagte.

Vergleichbarkeit der drei Methoden zur Bestimmung der Benetzbarkeit ist i.a. gegeben. Die beiden Techniken zur Ermittlung einer kritischen Oberflächenspannung erbringen allerdings unterschiedliche Werte für die einzelnen Arzneistoffe. Die Charakterisierung der Benetzbarkeit mit Hilfe von Randwinkelmessungen besitzt den höchsten Aussagewert.

(B) Bei der Netzung mit Lösungsmittel/Wasser - Gemischen bestehen gleichartige Abhängigkeiten der Randwinkel eines Arzneistoffes von der Oberflächenspannung der netzenden Flüssigkeiten: Während hydrophobe Arzneistoffe mit abnehmender Oberflächenspannung sinkende Benetzungswinkel zeigen, findet man bei hydrophileren Arzneistoffen trotz der sinkenden Oberflächenspannung zunächst keine Veränderung der Randwinkel bzw. z.T. sogar Anstiege derselben. Erst bei Erreichen relativ niedriger Oberflächenspannungen fällt auch bei diesen Arzneistoffen der Randwinkel ab. Dies erklärt sich aus einer unterschiedlichen Beeinflussung der zwei den Benetzungswinkel bestimmenden Größen (Ober- und Grenzflächenspannung) durch steigende Mengen an grenzflächenaktiven Lösungsmittelmolekülen im netzenden Medium. Während die Oberflächenspannung in jedem Fall durch steigende Zusätze gesenkt wird und damit sinkende Randwinkel begünstigt, ist die Änderung der Grenzflächenspannung abhängig vom eingesetzten Feststoff. Im Fall hydrophober Arzneistoffe sinkt sie ebenfalls, bei hydrophileren hingegen steigt sie infolge verringerter Wechselwirkungen polarer Arzneistoffe mit Lösungsmittel- im Vergleich zu Wassermolekülen an. Letzteres kompensiert den Einfluß der sinkenden Oberflächenspannung und erklärt so die für hydrophile Arzneistoffe beobachteten Randwinkelplateaus.

Diese Art der Benetzung von Feststoffen durch Lösungen, die oberflächenaktive Stoffe enthalten, dürfte den Übergang zur Netzung von "high energy"-Oberflächen (Feststoffe mit einer Oberflächenspannung größer 100 mN/m) darstellen. Von diesen ist bekannt, daß die Benetzung durch Zufügen oberflächenaktiver Moleküle, z.B. Tenside, zu Wasser verschlechtert werden kann, da sich die Ausrichtung adsorbierter Moleküle an der Grenzfläche umkehrt und die Oberfläche des benetzten Stoffes dadurch hydrophobisiert wird.

Die Untersuchung der Benetzung in Gegenwart von Tensiden und Polymeren ergibt im Prinzip ähnliche Befunde, die daher in gleicher Weise interpretiert werden können. Bei der Netzung mit Tensidlösungen beobachtet man im Fall hydrophober Arzneistoffe beginnend mit Konzentrationen an bzw. etwas oberhalb des cmc-Wertes eine nur noch geringe Abnahme der Randwinkel. Die Höhe der Randwinkelabsenkung hängt von der Struktur des eingesetzten Tensids, d.h. von dessen Wechselwirkungsmöglichkeiten an der Grenzfläche sowie dessen Einflußnahme auf die Oberflächenspannung, ab. Im Falle hydrophiler Arzneistoffe steigt der Randwinkel mit zunehmender Konzentration an.

Polymerlösungen zeigen insbesondere bei der Benetzung hydrophilerer Arzneistoffe ähnliche Tendenzen bei der Randwinkelbeeinflussung wie Tenside, ihr Einfluß ist aber insgesamt gesehen geringer. Nur deutlich oberflächenaktive Polymere vermögen den Randwinkel bei hydrophoben Arzneistoffen zu senken, mäßig oberflächenaktive führen hingegen zu einem Anstieg desselben. Im Prinzip ähnlich verhält sich Human - Magensaft.

Bei aller Ähnlichkeit des Effektes oberflächenaktiver Zusätze ergeben sich doch Unterschiede in der Effektivität der einzelnen Agentien. Diese äußern sich in der Beeinflussung der Ober- und

der Grenzflächenspannung zum hydrophoben bzw. hydrophilen Arzneistoff. Stärker wirksame Agentien sind eher dazu in der Lage, den Randwinkel auch hydrophilerer Arzneistoffe abzusenken.
Werden Hilfsstoffe in fester Form zum Arzneistoffpulver gemischt, so wird die Benetzung auf zweierlei Weise beeinflußt. Zum einen wirkt sich die Hydrophilie bzw. Hydrophobie des zugesetzten Hilfsstoffes auf die Benetzbarkeit des Pulvers direkt aus, zum anderen löst sich der Hilfsstoff z.T. in Kontakt mit dem netzenden Medium auf und beeinflußt dann die Ober- und Grenzflächenspannung.
(C) Das Benetzungsverhalten von Arzneistoffen kann mit anderen Substanzeigenschaften in Beziehung gesetzt werden. So wird z.B. in den vorliegenden Untersuchungen über den Benetzungswinkel die Festkörperoberflächenspannung der Arzneistoffe berechnet. Diese Größe dient zur eindeutigen Charakterisierung der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Wechselwirkungsmöglichkeiten auch bei Netzung mit anderen Flüssigkeiten, da sie eine Stoffkonstante darstellt. Es zeigt sich, daß der auf Dispersionskräfte zurückzuführende Anteil an der Festkörperoberflächenspannung bei allen hier untersuchten Arzneistoffen nahezu gleich ist, während der Anteil polarer Kräfte für die Unterschiede in der Benetzbarkeit durch polare Flüssigkeiten verantwortlich ist.
Eine Beziehung zwischen dem Randwinkel gegen Wasser und dem Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser ist bedingt gegeben. Deutlicher ist die Korrelation zwischen der Löslichkeit und dem Benetzungswinkel, die einerseits für verschiedene Arzneistoffe und eine Flüssigkeit (Wasser), andererseits für einen Arzneistoff und verschiedene Isopropanol/Wasser - Gemische gefunden wird. Die Beziehung zwischen der Löslichkeit und den Grenzflächenspannungen verschiedener Arzneistoffe gegen Wasser (aus den Randwinkeln berechnet) kann mit Hilfe der Hildebrand-Scatchard Gleichung interpretiert werden.

C) KORRELATION ZWISCHEN BENETZUNG UND LÖSUNGSGESCHWINDIGKEIT VON ARZNEISTOFFEN

1. Einleitung

Im zweiten Teil der Arbeit soll der Einfluß der Benetzung von Arzneistoffpartikeln auf deren Lösungsgeschwindigkeit untersucht werden. Dabei ist anzunehmen, daß mit verbesserter Benetzung Arzneistoffpartikel weniger zur Agglomeration neigen und daher dem entsprechenden Auflösungsmedium eine größere Oberfläche zur Verfügung stellen. Nach der von Noyes und Whitney bzw. Nernst und Brunner gefundenen Beziehung (Gl. 17) ist für Sink-Bedingungen (Konzentration kleiner 10% der Löslichkeit) und unter der Voraussetzung einer annähernd konstant bleibenden Arzneistoffoberfläche eine Auflösung nach nullter Ordnung zu erwarten.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot F}{d} \cdot c_s \qquad \text{Gl. 17}$$

$\frac{dm}{dt}$ = Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes (g/s)

D = Diffusionskoeffizient (cm^2/s)

F = Oberfläche (cm^2)

d = Dicke der adhärierenden Schicht (cm)

c_s = Löslichkeit (g/cm^3)

Aus solchen linearen Anstiegen läßt sich die Geschwindigkeitskonstante k ($k = \frac{D \cdot F}{d}$) ermitteln. Dabei ist k abhängig von der benetzten Oberfläche des eingesetzten Pulvers und nicht von dessen Gesamtoberfläche. Im folgenden wird die benetzte als effektive Fläche F_{eff} bezeichnet ($F = F_{eff}$). Zwischen dieser und der Benetzbarkeit des Pulvers, ausgedrückt durch den Randwinkel, ist eine Beziehung zu erwarten. F_{eff} läßt sich aus den Lösungsgeschwindig-

keiten nullter Ordnung ($k \cdot c_s$) unter Berücksichtigung der arzneistoffspezifischen Größen D, d und c_s berechnen.
Im folgenden werden daher die spezifischen Oberflächen (als Bezugswert) sowie die Diffusionskoeffizienten und Löslichkeiten der eingesetzten Arzneistoffe in verschiedenen Isopropanol/Wasser - Gemischen bestimmt.

2. Oberfläche und Korngrößenverteilung

Die spezifische Oberfläche (m^2/g) des jeweiligen Pulvers kann nach der Gasadsorptions- und der Gaspermeationsmethode sowie aus Korngrößenverteilungen bestimmt werden. Dabei erfaßt die Gasadsorptionstechnik die gesamte innere und äußere Oberfläche und ist vergleichsweise am genauesten. Die anderen Methoden ermitteln nur die äußere Oberfläche und sollen hier lediglich zum Vergleich bzw. zur weiteren Charakterisierung der eingesetzten Arzneistoffpulver dienen.

2.1. Gasadsorptionsmethode (Areameter)

Bei der Gasadsorptionsmethode geht man davon aus, daß sich bei tiefen Temperaturen auf der Pulveroberfläche, die vorher durch Erwärmen und Spülen mit Stickstoff von anderen adsorbierten Molekülen gereinigt worden ist, eine monomolekulare Adsorptionsschicht des im Meßgefäß befindlichen Stickstoffes bildet. Der Vergleich mit einem Leergefäß ergibt dann eine Druckdifferenz, die gemessen und zur Berechnung der spezifischen Oberfläche herangezogen wird. Da zur Erzielung eines ausreichend genau meßbaren Druckabfalls bei Substanzen mit relativ niedriger spezifischer Oberfläche große Mengen eingewogen werden müssen, entstehen durch das vom Pulver eingenommene Volumen Meßfehler, wenn man mit den gegebenen Gerätekonstanten arbeitet. Kompensiert man das durch das Pulver eingenommene Volumen durch Glaskugeln, die in das Leerge-

fäß eingebracht werden, und berechnet die neuen Gerätekonstanten, so wird die Bestimmung der spezifischen Oberfläche auch solcher Pulver möglich (45, 46, 58, 79, 97). Die Ergebnisse der hier vorgenommenen Einpunktmessungen mit Volumenausgleich durch Glaskugeln sowie die mit Hilfe eines Nomogrammes korrigierten Werte bei Messung ohne Volumenausgleich sind in Tab. 28 zusammengefaßt. Der Unterschied zwischen den nach beiden Techniken bestimmten spezifischen Oberflächen ist gering.

2.2. Gaspermeationsmethode (Gerät nach Blaine)

Die mittels Gaspermeation bestimmten äußeren Oberflächen der einzelnen Arzneistoffpulver sind in Tab. 28 aufgeführt. Dabei ergibt sich etwa die gleiche Reihenfolge wie bei der Gasadsorptionsmethode, die Werte liegen aber z.T. deutlich niedriger. Letzteres dürfte eine Folge der nicht vollständigen Umströmung der Pulverbettoberfläche sein.

2.3. Bestimmung der Korngrößenverteilung (Mikroskopische Untersuchung)

Zur Bestimmung der Korngrößenverteilung der Arzneistoffpulver werden die Ferretschen Durchmesser der Pulverpartikel ausgezählt und durch Eintragen der jeweiligen Summenhäufigkeiten der einzelnen Durchmesser in entsprechende statistische Körnungs- bzw. Wahrscheinlichkeitsnetze auf ihre Verteilung hin analysiert (Theophyllin und Salicylamid jeweils ca. 1800 Teilchen, Phenazon ca. 1600 und CPA ca. 500 Teilchen).
Es ergeben sich für die einzelnen Pulver folgende Kornverteilungen:

Log - normal - Verteilung:	Phenazon, Salicylamid
RRSB - Verteilung:	Theophyllin, CPA
Normalverteilung:	-

RRSB - verteilte Pulver lassen eine Bestimmung ihrer äußeren Oberfläche aus der Größe d' (entspricht dem Durchmesser der Rückstandssumme von 36,8%) und einer dem Körnungsnetz zu entnehmenden Größe O_k zu (80). Nimmt man an, daß die Pulverpartikel kugelförmig sind, so ist der dabei zu verwendende Formfaktor nach Heywood gleich 1 zu setzen. Hier wird für alle Arzneistoffe - auch für die durch eine RRSB - Verteilung nur annähernd zu beschreibenden - die äußere Oberfläche nach Überführen der Anzahls- in Massenverteilungen (Berechnung unter Annahme von Kugelform der Partikel mit Hilfe der Dichte) berechnet (Tab. 28). Im Prinzip ergibt sich wieder die oben gefundene Reihenfolge, die vergleichsweise niedrigen Werte würden bei Verwendung eines höheren Formfaktors steigen.

Berechnet man aus den mikroskopisch bestimmten Durchmessern der einzelnen Pulverfraktionen und der Dichte des jeweiligen Arzneistoffes unter der Annahme einer Kugelform der Partikel die spezifische Oberfläche, so erhält man durchweg die niedrigsten Werte, wieder in der Reihenfolge der anderen Methoden (Tab. 28).

Tab. 28: Spezifische Oberflächen von Arzneistoffpulvern (m^2/g)

Methode / Wirkstoff	Gasadsorption (Volumenausgleich)	Gasadsorption (Nomogramm)	Gaspermeation	RRSB	einzeln berechnet
CPA	0,82	0,88	0,41	0,37	0,18
Salicylamid	0,50	0,46	0,36	0,16	0,08
Phenacetin	0,48	0,46	0,32		
Chloramphenicol	0,66	0,70	0,38		
Theophyllin	1,99	2,04	0,76	0,44	0,23
Aminophenazon	-	0,58	0,29		
Phenazon	0,25	0,36	0,22	0,18	0,07

3. Diffusionskoeffizienten

Die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten auf experimentelle Weise erfolgt nach der Technik mittels "porösem Diaphragma" von Stokes (116). Die Werte der in den Auflösungsversuchen eingesetzten Arzneistoffe sind in Tab. 29 aufgelistet. Insgesamt gesehen liegen die Diffusionskoeffizienten der meisten Arzneistoffe relativ eng beieinander.

Nach Flynn, Yalkowsky und Roseman (31) besteht außerdem die Möglichkeit, Diffusionskoeffizienten über die Stokes-Einstein-Gleichung mit Hilfe der partiellen molalen Volumina zu berechnen. Im vorliegenden Fall wird angenommen, daß die Arzneistoffmoleküle groß im Verhältnis zu Wassermolekülen sind. Die resultierenden Werte sind ebenfalls in Tab. 29 aufgeführt. Dabei wird auf eine die Nichtkugelförmigkeit der Arzneistoffmoleküle berücksichtigende Korrektur verzichtet (resultierender Fehler maximal 10% (31), bei CPA evtl. höher).

Tab. 29: Experimentell bestimmte und berechnete Diffusionskoeffizienten von Arzneistoffen bei 20 ± 1°C in Wasser, $\bar{x}$, (Variationsbreite), n von 3 bis 5

Arzneistoff	D_{exp} ($10^5 cm^2/s$)	D_{calc} ($10^5 cm^2/s$)
CPA	-	0,38
Salicylamid	0,76 (0,60 - 0,90)	0,65
Phenacetin	0,63 (0,55 - 0,70)	0,56
Chloramphenicol	0,60 (0,51 - 0,66)	0,51
Theophyllin	0,63 (0,55 - 0,71)	0,67
Aminophenazon	0,39 (0,33 - 0,46)	0,52
Phenazon	0,74 (0,51 - 0,91)	0,57
Nikotinsäure-methylester[a)]	0,81	0,77

a) Literaturwert (14), zur Eichung der Diffusionszellen

Die berechneten Werte (D_{calc}) nähern die experimentell bestimmten (D_{exp}) einigermaßen zufriedenstellend. Unter der Annahme kleiner Moleküle im Vergleich zu Wasser liegen sie deutlich über den experimentellen.

Für Theophyllin und Salicylamid wird der Einfluß steigender Konzentrationen an Isopropanol im Diffusionsmedium untersucht. Da durch den Zusatz (bis ca. 50%) die Viskosität dieser wie auch anderer Gemische ansteigt (Abb. 57), ist, gemäß der Stokes-Einstein-Beziehung, eine Abnahme des Diffusionskoeffizienten die Folge. Tab. 30 enthält experimentell bestimmte, nach Flynn et al. (31) berechnete und - ausgehend von den experimentell in Wasser bestimmten Diffusionskoeffizienten - über Gl. 18 ermittelte Werte.

$$D_I \cdot \frac{1}{\eta_W} = D_W \cdot \frac{1}{\eta_I} \qquad \text{Gl. 18}$$

η = Viskosität (mPas)

D = Diffusionskoeffizient (cm^2/s)

Die Indices W bzw. I stehen für Wasser bzw. Isopropanol/Wasser

Tab. 30: Diffusionskoeffizienten ($10^5 cm^2/s$) in Isopropanol/Wasser - Gemischen bei 20 ± 1°C, $\bar{x}$, (Variationsbreite), n von 2 bis 4

Arzneistoff	Isopropanol (%V/V)	Viskosität (mPas)	D_{exp}	D_{calc} nach Gl. 18	D_{calc} nach (31)
Salicylamid	0	1,00	0,76 (0,60-0,90)	0,76	0,65
	5	1,18	0,67 (0,64-0,70)	0,65	0,55
	10	1,47	0,61 (0,42-0,77)	0,52	0,44
	20	2,09	0,47 (0,30-0,66)	0,36	0,31
	30	2,75	0,43 (0,30-0,53)	0,28	0,24
Theophyllin	0	1,00	0,63 (0,55-0,71)	0,63	0,67
	10	1,47	0,40 (0,34-0,48)	0,43	0,45
	30	2,75	0,25 (0,18-0,31)	0,23	0,24

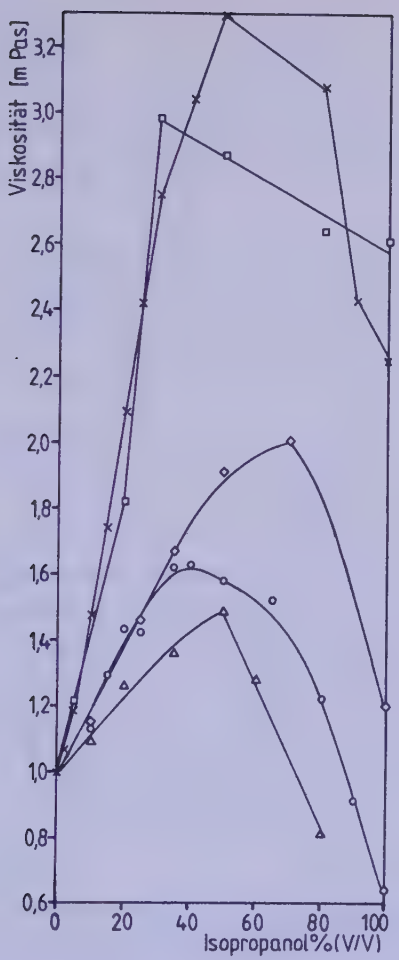


Abb. 57: Viskositäten verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische bei 20 ± 1°C.

× = Isopropanol

□ = n-Propanol

◇ = Dioxan

o = Methanol

△ = Aceton (100% = 0,36 mPas)

Eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und berechneten Werten ergibt sich für Theophyllin. Im Fall des Salicylamids ist die Übereinstimmung insgesamt schlechter, wobei auffällt, daß die Abhängigkeit der experimentell bestimmten Diffusionskoeffizienten von $1/\eta$ im Gegensatz zu Theophyllin nicht der rechnerischen entspricht.

Für spätere Berechnungen der Diffusionskoeffizienten der übrigen Arzneistoffe in Isopropanol/Wasser - Gemischen werden die Mittelwerte der in Wasser experimentell bestimmten Diffusionskoeffizienten herangezogen und hinsichtlich der Viskosität korrigiert (Gl. 18).

4. Löslichkeit in Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemischen

Nach Yalkowsky (125, 126) und Martin (86) kann aus der erweiterten Hildebrand-Gleichung für binäre wäßrige Lösungsmittelgemische eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Löslichkeit und dem prozentualen Volumenanteil des Cosolvens erwartet werden. Die Löslichkeiten der hier untersuchten Arzneistoffe in Abhängigkeit von der Isopropanolkonzentration sind in Abb. 58 dargestellt. Phenazon ist nicht in die Abbildung aufgenommen, die Löslichkeit dieser Substanz liegt für Isopropanolkonzentrationen von 0 bis 50% (V/V) bei 525 bis 560 mg/ml.

Über weite Bereiche werden die vermuteten linearen Verläufe beobachtet, allerdings sind die Gesamtkurvenverläufe bei der Mehrzahl der untersuchten Substanzen durch einen mehr oder weniger deutlichen Knickpunkt bei einer Isopropanolkonzentration von ca. 20% (V/V) in zwei lineare Äste unterteilt. Daraus folgt, daß der Einfluß des Cosolvens auf die Löslichkeit ab dieser Konzentration stärker wird. Außerdem fällt auf, daß die Löslichkeit der besser löslichen Substanzen durch steigende Lipophilie des

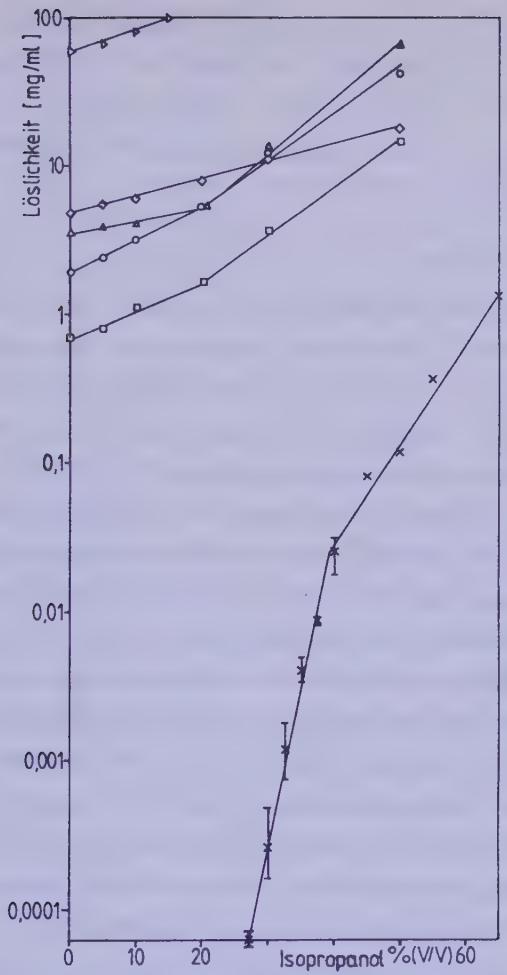


Abb. 58: Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe in Abhängigkeit von der Isopropanolkonzentration in Wasser bei 20 ± 1°C.

▷ = Aminophenazon
◇ = Theophyllin
△ = Chloramphenicol
o = Salicylamid
□ = Phenacetin
× = CPA (niedrige Löslichkeiten: Angabe der Variationsbreite).

Mediums, also steigenden Isopropanolgehalt, weniger stark erhöht wird, als die der schlechter löslichen Arzneistoffe. Extreme Beispiele sind das hydrophile Phenazon und das hydrophobe CPA. Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen von Yalkowsky et al. (126, 128).

5. Lösungsgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen sind in der Literatur unzählige Versuchsaufbauten beschrieben worden, die hier keine Diskussion erfahren sollen. Für die im Rahmen dieser Arbeit erfolgenden Untersuchungen der Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpulvern wird mit der Paddle-Apparatur ein möglichst einfacher Versuchsaufbau ausgewählt, welcher kumulative Kurvenverläufe der Konzentration bzw. Menge an gelöster Substanz gegen die Zeit ergibt und außerdem ein standardisiertes Arzneibuchverfahren darstellt (USP/NF XX). Auf ein im Durchfluß arbeitendes Verfahren wird nicht zurückgegriffen, da anzunehmen ist, daß die Standardisierbarkeit der Pulverbeschickung einer Durchflußzelle größere Probleme verursacht und Sink-Bedingungen bei schnell in Lösung gehenden Pulvern nur mittels extremer Durchflußgeschwindigkeiten aufrecht erhalten werden können.

Das hier gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpulvern, bei dem die entsprechenden Pulverproben auf das Lösungsmittel standardisiert aufgestreut werden, ist den Verfahren anderer Autoren ähnlich (z.B. 22, 41, 60, 98, 107, vgl. auch D 9.1.3.).

Bestimmt werden initiale Auflösungsgeschwindigkeiten, also Kurvenverläufe gelöste Arzneistoffmenge gegen die Zeit zu Beginn des Lösungsvorganges, die sich mit einer Kinetik nullter Ordnung beschreiben lassen (Voraussetzungen s. 1.). Eingesetzt

werden Pulver mit einer Oberfläche von 0,1 m^2 (ca. 50 bis 250 mg), wobei jeweils die vermessenen Pulverproben (s. 2.) verwendet werden. Als Auflösungsmedien kommen Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemische zum Einsatz.

Abb. 59 zeigt am Beispiel von Phenacetin initiale Verläufe der Auflösung in Abhängigkeit von der eingesetzten Isopropanolkonzentration. Es ergeben sich nach einer Verzögerungszeit (lag time) annähernd lineare Anstiege der gelösten Menge gegen die Zeit, die die oben gemachten Annahmen (s. 1.) in dem hier untersuchten Bereich bestätigen.

Aus den linearen Anfangsverläufen bestimmte Steigungen (mg/s) nehmen für alle untersuchten Substanzen mit wachsender Isopropanolkonzentration - wie zu erwarten - zu (Tab. 31). Nach Berücksichtigung der Löslichkeiten c_s und der Diffusionskoeffizienten D erhält man über Gl. 17 den Quotienten F_{eff}/d. Allerdings weist der in Abb. 59 aufgenommene Kurvenverlauf nach Zugabe einer Arzneistofflösung in die Löseeinheit (gleiche Menge Arzneistoff in 5 - 10 ml Isopropanol gelöst) auf eine im Fall hoher Lösungsgeschwindigkeiten zusätzlich die resultierenden Kurvenverläufe beeinflussende Größe hin. Anderenfalls wäre ein sofortiges Erreichen der Endkonzentration zu erwarten. Als zusätzliche Einflußgröße bei hohen Lösungsgeschwindigkeiten können eine zeitabhängige Verteilung gelöster Arzneistoffmoleküle im Lösemedium oder Misch- und Verdünnungsprozesse in den abführenden Schläuchen bzw. der Meßküvette diskutiert werden.

Zur Überprüfung, welche Einflußgröße bei den vorliegenden Untersuchungen dominiert, werden zum einen Versuche durchgeführt, bei denen der Konzentrations/Zeit - Verlauf nach Zugabe der konzentrierten Arzneistofflösungen durch Abpipettieren diskontinuierlich erfaßt wird (Verteilungseffekt), zum anderen werden bereits

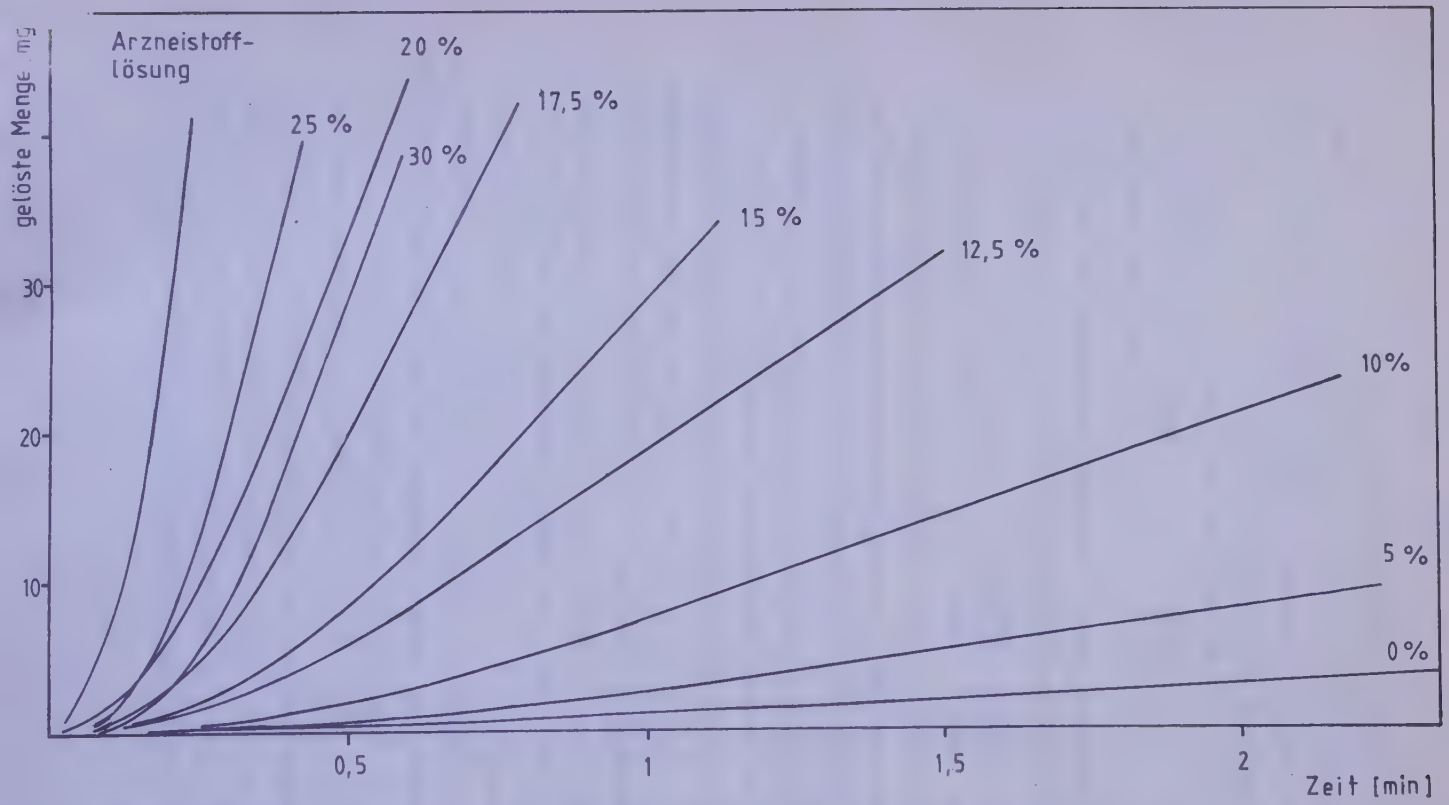


Abb. 59: Auflösung von Phenacetin (43 mg) bei verschiedenen Isopropanolkonzentrationen.
Pulveroberfläche: 0,1 m^2, Paddle-Methode USP XX, 100 min^{-1},
Volumen: 1l, Temperatur: 20 ± 1°C, kontinuierliche Messung.

Tab. 31: Lösungsgeschwindigkeiten und daraus berechnete Quotienten aus effektiver Fläche und der Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) von Arzneistoffen in verschiedenen Isopropanol/Wasser - Gemischen. Paddleapparatur nach USP XX, Rührgeschwindigkeit 100 min^{-1}, Volumen 1 l, Temperatur 20 ± 1°C.

Arzneistoff, Konzentration Isopropanol (%V/V)	Randwinkel (Grad) $\theta \pm s_\theta$	Lösungsgeschwindigkeit (mg/s) Steigung der Auflösungskurven[a] $I \pm s_I$	Kurvenvergleichsverfahren[b] $I\ (l_{min}\text{-}l_{max})$	mathematisches Verfahren[b] $I\ (l_{min}\text{-}l_{max})$	mathematisches Verfahren[b] korrigierte Werte $I\ (l_{min}\text{-}l_{max})$	Quotient aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d)[c] (10^{-3}cm) aus Steigungswerten bzw. mit Hilfe des Kurvenvergleichsverfahrens	mathematisches Verfahren	mathematisches Verfahren korrigierte Werte
Phenacetin								
0	65,6 (5,3)	0,037 (0,003)	-	-	-	8,6 (0,7)	-	-
1	72,1 (3,1)	0,045 (0,007)	-	-	-	10,4 (1,7)	-	-
2	71,1 (3,2)	0,065 (0,005)	-	-	-	15,2 (1,2)	-	-
5	68,3 (3,3)	0,097 (0,003)	-	-	-	22,8 (0,6)	-	-
10	62,1 (2,1)	0,213 (0,042)	-	-	-	45,9 (8,9)	-	-
12,5	54[d]	0,439 (0,134)	0,542 (0,337-0,892)	0,485 (0,345-0,701)	0,504 (0,354-0,741)	111,1 (69,1-182,8)	99,4 (70,7-143,7)	103,3 (72,7-151,9)
15	49,4 (2,4)	0,772 (0,106)	1,015 (0,833-1,167)	0,982 (0,746-1,188)	1,063 (0,792-1,308)	208,9 (171,5-240,2)	202,5 (153,6-244,6)	219,2 (163,1-269,3)
17,5	44[d]	1,294 (0,278)	2,140 (1,059-3,333)	1,890 (1,102-2,391)	2,213 (1,205-2,933)	432,4 (213,9-673,4)	381,8 (222,6-483,1)	447,0 (245,4-592,6)
20	42,5 (2,3)	1,679 (0,513)	3,490 (1,900-5,333)	2,702 (1,569-4,449)	3,415 (1,786-6,781)	709,5 (386,3-1084)	549,3 (319,0-904,4)	694,3 (362,1-1378)
25	25,0 (1,8)	2,598 (0,341)	7,152[e] (6,250-8,540)	5,612[f] (3,872-8,030)	9,911 (5,526-21,12)	1120,5 (979,7-1338)	879,2 (606,6-1258)	1553 (865,7-3316)
30	22,4 (1,4)	2,294 (0,484)	6,806[e] (4,167-10,00)	5,938[f] (3,924-7,373)	10,98 (5,632-17,14)	806,1 (490,8-1178)	699,4 (462,2-868,4)	1293 (663,3-2019)

Fortsetzung Tab. 31:

Salicylamid								
0	68,9 (3,3)	0,081 (0,006)	-	-	-	5,6 (0,4)	-	-
1	74,9 (1,8)	0,079 (0,005)	-	-	-	5,3 (0,3)	-	-
2	76,4 (3,1)	0,081 (0,003)	-	-	-	5,3 (0,2)	-	-
5	70,1 (1,6)	0,127 (0,024)	-	-	-	8,0 (1,5)	-	-
10	61,2 (1,5)	0,217 (0,062)	0,217 (0,155-0,278)	0,256 (0,176-0,361)	0,261 (0,178-0,371)	11,9 (8,8- 16,7)	13,2 (9,1- 18,6)	13,5 (9,2- 19,1)
12,5	55[d]	0,455 (0,103)	0,825 (0,420-1,170)	0,628 (0,397-0,837)	0,660 (0,410-0,895)	38,4 (19,6- 54,5)	29,3 (18,5- 39,9)	30,8 (19,1- 41,7)
15	50,5 (1,7)	0,779 (0,276)	2,675[e] (1,123-4,000)	2,189 (0,926-2,727)	2,635 (0,997-3,455)	115,9 (48,7-173,4)	94,9 (40,1-118,2)	114,2 (43,2-149,8)
17,5	45[d]	1,851 (0,027)	3,459[e] (2,524-5,000)	2,906 (2,441-3,526)	3,748 (3,009-4,847)	145,9 (106,5-210,9)	122,6 (103,0-148,8)	158,1 (127,0-204,5)
20	41,0 (3,0)	2,248 (0,617)	-	6,280[f] (3,739-9,203)	12,20 (5,366-31,88)	-	253,8 (98,7-371,9)	493,2 (136,6-1288)
25	26,7 (2,0)	2,565 (0,946)	-	5,266[f] (2,640-6,998)	8,881 (3,317-29,55)	-	151,1 (75,7-258,2)	254,8 (95,1-849)
Chloramphenicol								
0	49,9 (2,3)	0,239 (0,034)	-	-	-	11,4 (1,6)	-	-
1	53,7 (2,0)	0,264 (0,055)	-	-	-	12,7 (2,6)	-	-
2	51,6 (1,9)	0,262 (0,030)	-	-	-	12,8 (1,5)	-	-
5	50,3 (3,5)	0,607 (0,133)	1,166 (0,583-1,583)	1,130 (0,575-1,436)	1,238 (0,602-1,615)	59,0 (29,5- 80,1)	57,2 (29,1- 72,6)	62,7 (30,5- 81,7)
7,5	48[d]	1,068 (0,097)	2,333 (1,833-2,667)	2,160 (1,885-2,396)	2,523 (2,206-2,944)	126,6 (99,5-144,7)	117,2 (102,3-130,1)	140,7 (119,7-159,7)
10	46,6 (2,3)	1,842 (0,081)	3,722 (3,667-3,750)	3,087 (2,911-3,631)	4,054 (3,591-5,048)	161,5 (158,5-163,5)	153,5 (167,1-215,5)	241,0 (213,5-300,0)

Fortsetzung Tab. 31:

Chloramphenicol-palmitat, Modifikation A[g]									
35	27,6 (2,5)	$1,089 \cdot 10^{-3}$	-	-	-	207,4	-	-	
37,5	22,5[d]	$2,151 \cdot 10^{-3}$	-	-	-	194,4	-	-	
40	18[d]	$3,582 \cdot 10^{-3}$			-	117,9	-	-	

---

[a] Zu Vergleichszwecken werden auch Steigungen von Auflösungskurven aufgeführt, bei denen Vermischungseffekte den Kurvenverlauf mitbestimmen.
F_{eff}/d-Werte werden in diesen Fällen nicht angegeben.

[b] Über verschiedene Anpassungsverfahren ermittelte k_o-Werte werden nur bei bereits bestehendem Einfluß von Vermischungseffekten auf den Verlauf von Auflösungskurven angegeben.

[c] Bei nicht angepaßten Werten in Klammern die Standardabweichung des jeweiligen Mittelwertes, im Fall angepaßter Werte Angabe der Variationsbreite.

[d] Nicht experimentell bestimmter Randwinkel, der aus Beziehungen zwischen Benetzungswinkel und Konzentration an Isopropanol ermittelt wurde. Als Standardabweichung wird in entsprechenden Abbildungen (Abb.66 und 67) der Mittelwert aus den Standardabweichungen der experimentell bestimmten Nachbarwinkel angenommen.

[e] Einzelne Kurvenverläufe der Versuchsserie sind mittels Kurvenvergleich nur schwer auswertbar (vgl. D 9.3.3.2.).

[f] Die Mehrzahl der Einzelversuche einer Versuchsserie zeigt berechnete k_o-Werte größer 3,5 mg/s. Der angegebene Wert ist mit hohem Fehler behaftet (vgl. D 9.3.3.3.).

[g] Im Fall von CPA liegen jeweils nur Doppelbestimmungen vor.

homogen verteilte Arzneistofflösungen durch ein vorher mit Wasser gefülltes Schlauchsystem gepumpt und im Durchfluß kontinuierlich vermessen (Schlauch- und Küvetteneffekt).
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt Abb. 60. Es wird deutlich, daß die Vermischung im abführenden Schlauchsystem für den Verlauf der in Abb. 59 gezeigten Kurve bei Aufgießen konzentrierter Arzneistofflösungen verantwortlich zu machen ist.
Es ist anzunehmen, daß der Flüssigkeitstransport in den Schläuchen nicht in parallel zueinander liegenden Flüssigkeitsschichten erfolgt, sondern im Inneren des Schlauches schneller verläuft als in der Nähe der Wandung (Abb. 61).
Dadurch wird eine in das Schlauchsystem gepumpte Arzneistofflösung durch die in Richtung Schlauchwandung immer weniger konzentrierte bzw. sogar arzneistofffreie Flüssigkeit verdünnt.
Dieser Effekt wird beim Abpumpen einer Methylenblaulösung durch ein vorher mit Wasser gefülltes Schlauchsystem deutlich sichtbar.
Das reale Verhalten einer in einem Schlauchsystem transportierten Lösung stellt sich damit als Transport bei gleichzeitiger Verdünnung der Lösung dar. Im Fall eines reinen Transports ohne Verdünnung entspräche dieses System einem sog. Rohrreaktor mit Vorwärtsbewegung der Flüssigkeit in Schichten (93a, Abb. 61).
Bei einer reinen Durchmischung hingegen würde ein idealer Rührkessel (93a) vorliegen. Insgesamt läßt sich damit das hier eingesetzte abführende Schlauchsystem als Kombination aus idealem Rohrreaktor mit idealem Rührkessel beschreiben.
Bei weiteren Untersuchungen zeigt sich dementsprechend auch, daß der Grad der Verdünnung und damit der Verlauf der resultierenden Konzentrations/Zeit - Kurven von der Länge des Schlauches abhängt: Mit zunehmender Schlauchlänge wird der beobachtete Effekt stärker. Dabei deutet sich eine direkte Proportionalität zwischen der

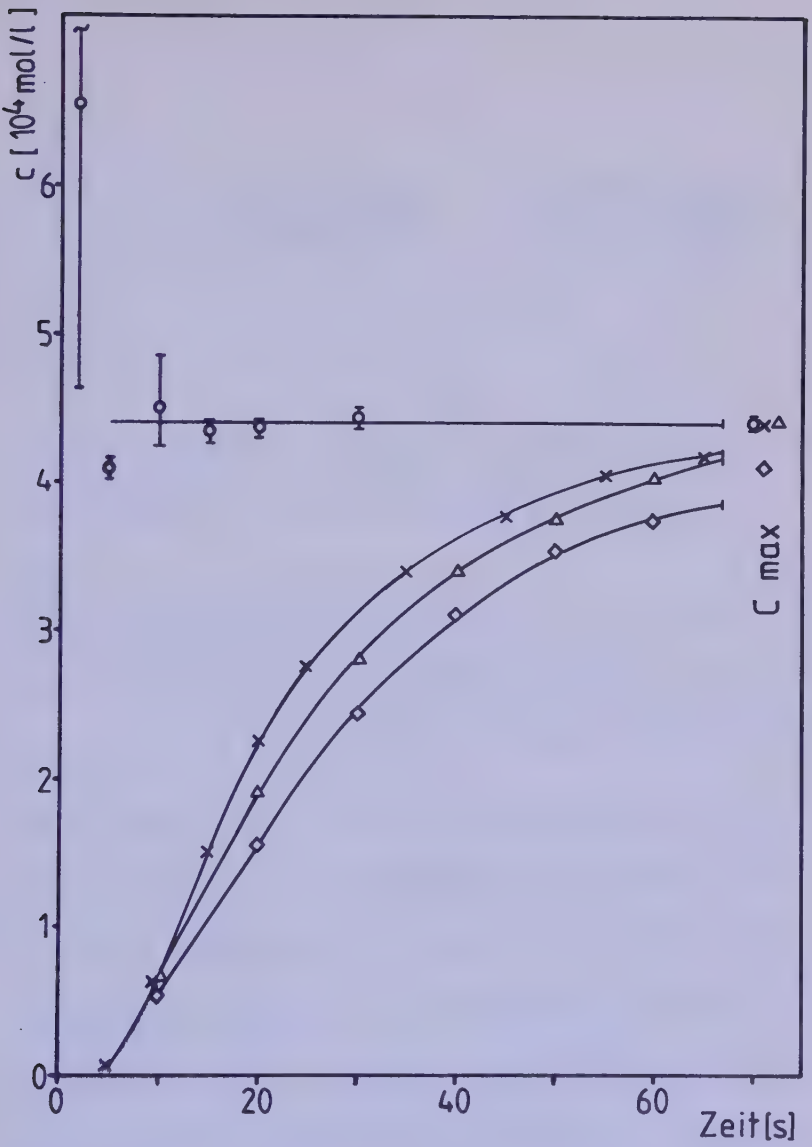


Abb. 60: Konzentrations/Zeit - Verläufe aufgegossener bzw. abgepumpter Arzneistofflösungen bei 20 ± 1°C.
o = aufgegossene, konzentrierte Lösung (diskontinuierliche Messung), Mittelwert, Variationsbreite, n=3
×,△,◇ = homogen verteilte Lösung (kontinuierliche Messung), Einzelversuche. Der zeitliche Nullpunkt ist hierbei nicht exakt faßbar.

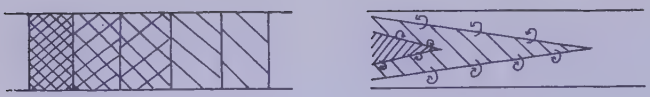


Abb. 61: Transport abgepumpter Lösungen in Schläuchen
a) idealer Transport in Schichten (keine Durchmischung verschieden konzentrierter Flüssigkeitsschichten).
b) realer Transport (Keilbildung durch schnelleren Transport im Inneren des Schlauches, Vermischungseffekte).

Schlauchlänge und den Konstanten erster Ordnung an, die aus halblogarithmischem Auftrag von $(c_{max}-c)$ gegen die Zeit erhalten werden. Der lineare Verlauf der resultierenden Kurven erstreckt sich dabei mit zunehmender Schlauchlänge über größere Bereiche.
Auch beim Einströmen der Arzneistofflösung in die Durchflußküvette ist eine Verdünnung der Lösung denkbar, da sich die unten in die Küvette einströmende Flüssigkeit mit darüber liegender verdünnter Lösung vermischen kann. Bei entsprechenden Anpassungsversuchen (vgl. 5.2.) zeigt sich auch, daß die experimentellen Werte mit nur einem Rührkessel nicht zufriedenstellend beschreibbar sind.
Das vorliegende Meßsystem ist daher als Kombination aus reinem Stofftransport (Rohrreaktor) mit 2 hintereinander geschalteten Rührkesseln (Verdünnung der einströmenden Lösung durch Prozesse erster Ordnung) anzusehen (Abb. 62). Es läßt sich ggf. um zusätzliche Verdünnungskompartimente erweitern (z.B. Frittenvorsatz).

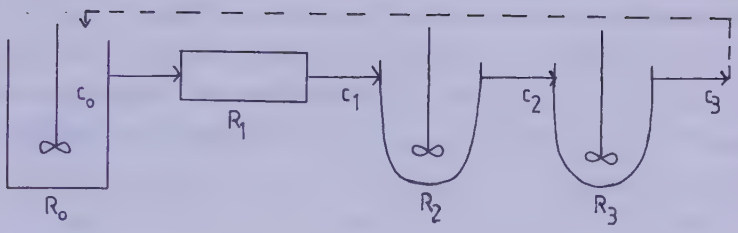


Abb. 62: Modellvorstellung zur Beschreibung der kontinuierlichen Messung initialer Lösevorgänge.
R_o = Löseeinheit USP XX
R_1 = Rohrreaktoranteil des Schlauchsystems
R_2 = Rührkesselanteil des Schlauchsystems
R_3 = Rührkessel (Durchflußküvette)
c_o, c_1, c_2, c_3 = Konzentrationen in der Löseeinheit bzw. an den Ausgängen der jeweiligen Reaktoren

Nach dieser Vorstellung ist die exakte Erfassung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung k_o ($= k \cdot c_s$) bei der Auflösung von Arzneistoffpulvern über die Bestimmung der Steigung linearer Anstiege aufgezeichneter Auflösungskurven nur gegeben, wenn der Löseprozeß den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Gesamtabfolge in Abb. 62 darstellt, also weitaus langsamer abläuft als die folgenden Vermischungsprozesse. Bei höheren Lösungsgeschwindigkeiten wird der aufgezeichnete Kurvenverlauf zunehmend durch die nachgelagerten Prozesse erster Ordnung mitbestimmt. Es resultieren scheinbar lineare Konzentrationsanstiege mit der Zeit. Dies erklärt sich aus einer Kompensation des zunehmenden Konzentrationsanstieges in der Meßeinheit durch

die bei fortschreitendem Löseprozeß des Pulvers eintretende Verlangsamung der Auflösung infolge Abnahme der Pulveroberfläche. Daraus ergeben sich annähernd lineare Konzentrationsanstiege mit der Zeit, die im Vergleich zu einer streng nach nullter Ordnung erfolgenden Auflösung bei niedrigeren Konzentrationen beginnen und deren Steigungen zu niedrig ausfallen. In diesen Fällen können aus den aufgezeichneten Kurvenverläufen die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung nicht ohne weitere Hilfsmittel entnommen werden. Ein derartiges Beispiel zeigt Abb. 63.

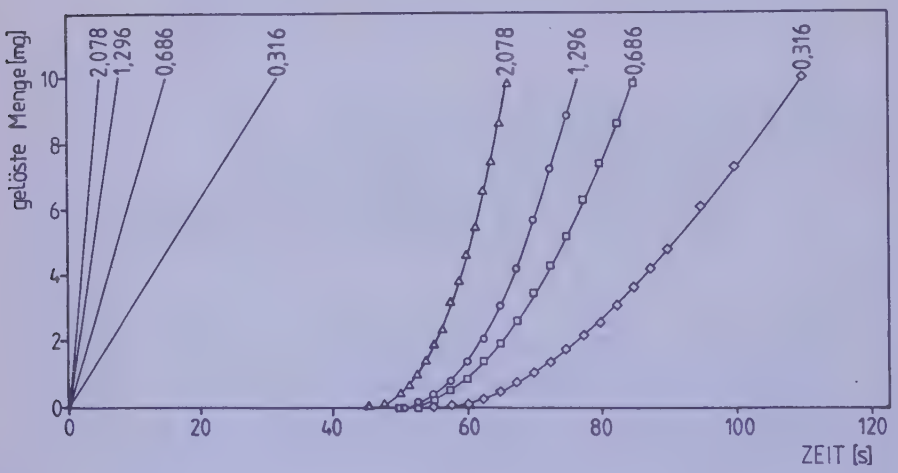


Abb. 63: Vergleich theoretisch zu erwartender Verläufe der gelösten Menge gegen die Zeit mit experimentell aufgezeichneten Kurven. Zahlenangaben entsprechen Lösungsgeschwindigkeitskonstanten in mg/s.

Dem gemessenen Konzentrationsverlauf ist hier die tatsächliche Zunahme an gelöster Substanz gegenübergestellt (Zutropfversuche, vgl. 5.1.).

Lineare Anstiege der Konzentration mit der Zeit sind aber auch bei einem bereits bestehenden Einfluß der Vermischungsprozesse denkbar. So kann sich nach einer gewissen Anlaufphase ein stationärer Zustand ("steady state") ausbilden, wobei Konzentrationsplateaus für c_1 und c_2 erreicht werden. In diesem Fall spiegelt der Konzentrationsanstieg von c_3 den linear erfolgenden Anstieg der Konzentration in der Löseeinheit wider. Solche Plateaus bilden sich erst nach längerer Auflösung des Arzneistoffpulvers aus und damit verbunden erst bei Erreichen höherer Konzentrationen in der Meßeinheit.

Zur groben Abschätzung der Isopropanolkonzentrationen, bei deren Überschreiten eine Auswertung der Lösevorgänge über die Bestimmung der Steigung nicht mehr möglich ist, werden die jeweiligen Kurvenverläufe mit denen verglichen, die beim Aufgießen der Arzneistofflösungen resultieren. Dabei wird angenommen, daß nur im Fall einer ca. zehnfach geringeren Steigung der Auflösungskurven die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung für den Gesamtprozeß geschwindigkeitsbestimmend sind.

Nach dieser Abschätzung ist bei hydrophoben Arzneistoffen bis zu einer Isopropanolkonzentration von ca. 12,5% (Salicylamid, Phenacetin), bei mäßig benetzbaren Arzneistoffen (Chloramphenicol) bis etwa 2% Isopropanol eine direkte Auswertung der aufgezeichneten Kurven möglich. Im Fall hydrophiler Arzneistoffe (Theophyllin, Aminophenazon, Phenazon) ist bei allen Isopropanolkonzentrationen und auch in Wasser eine Beeinflussung der Kurvenverläufe durch nachgelagerte Mischprozesse zu erwarten. Es wird deutlich, daß die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten

nullter Ordnung gut benetzbarer Arzneistoffe ohne weitere Hilfsmittel nicht möglich ist (Benetzungswinkel kleiner 50 Grad).

Im Fall des CPA wird die Lösungsgeschwindigkeit diskontinuierlich durch Probenziehung ermittelt (D 2.2.), so daß bei diesen Experimenten nicht mit Vermischungseffekten in Schläuchen bzw. der Durchflußküvette zu rechnen ist. CPA stellt bei den vorliegenden Versuchsserien damit die einzige Substanz dar, deren Lösungsgeschwindigkeit unbeeinflußt von nachgelagerten Mischprozessen erfaßt wird.

Das hier diskutierte Modell gilt nur für eine Auflösung der Arzneistoffpulver nach nullter Ordnung. Im Experiment ist dies aber auch unter den herrschenden Sink-Bedingungen nur bis zur Lösung von ca. 20% der eingesetzten Dosis gewährleistet, da nur solange eine annähernd konstante Oberfläche des Pulvers angenommen werden kann (D 9.3.3.1.).

Zur Bestimmung der k_o-Werte unter Eliminierung des Vermischungseinflusses werden zwei Verfahren herangezogen: zum einen ein Kurvenvergleichsverfahren (5.1.), zum anderen ein mathematisches Verfahren (5.2.).

5.1. Lösungsgeschwindigkeitskonstanten aus Kurvenvergleichen

Ein von zugrunde liegenden Modellvorstellungen unabhängiges Verfahren zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung ist das im folgenden als Kurvenvergleich bezeichnete Verfahren. Lediglich die vereinfachende Annahme, daß der initiale Löseprozeß aufgestreuter Pulverpartikel mit Hilfe einer Kinetik nullter Ordnung beschrieben werden kann, besteht natürlich auch hier.

Zum Kurvenvergleich werden zusätzliche Konzentrations/Zeit - Kurven, deren k_o-Werte bekannt sind, herangezogen. Die Erstellung

der Konzentrations/Zeit - Beziehungen mit bekanntem k_o-Wert erfolgt durch konstantes Zutropfen konzentrierter Arzneistofflösungen in die Löseeinheit der oben beschriebenen Apparatur (D 9.3.3.1.). Dies simuliert die Auflösung des Arzneistoffes nach nullter Ordnung.

Die aus den Kurvenvergleichsverfahren resultierenden k_o-Werte der einzelnen Arzneistoffe bei verschiedenen Isopropanolkonzentrationen sind in Tab. 31 aufgeführt. Es zeigt sich, daß die Übereinstimmung der Konzentrations/Zeit - Verläufe von Pulverauflösungen und Zutropfversuchen in den meisten Fällen sehr gut ist und sich häufig sogar deckungsgleiche Kurvenverläufe ergeben. Zudem wird deutlich, daß die oben vorgenommene grobe Abschätzung derjenigen Isopropanolkonzentration, bei deren Überschreiten der k_o-Wert nicht mehr direkt aus den linear ansteigenden Kurventeilen der Auflösungsversuche entnommen werden kann, zutreffend war. So liegen die Grenzkonzentrationen an Isopropanol für Phenacetin und Salicylamid bei ca. 12,5%, für Chloramphenicol bei größer 2% und im Fall des Theophyllins bei 0%.

Das graphische Kurvenvergleichsverfahren läßt eine eindeutige Bestimmung der k_o-Werte bis zu relativ hohen Lösungsgeschwindigkeiten zu. Im Fall sehr hoher Geschwindigkeiten wird der Fehlerbereich der so ermittelten Werte allerdings immer größer, so daß in Extremfällen (z.B. Phenacetin in 25 bzw. 30%igem Isopropanol) nur eine Abschätzung der jeweiligen k_o-Werte vorgenommen werden kann (vgl. D 9.3.3.2.). Arzneistoff/Lösungsmittel - Kombinationen, bei denen die Mehrzahl der Einzelversuche nicht deutlich niedrigere Konzentrationsanstiege aufweist als die Kurve nach Zugabe der 20%igen Arzneistofflösung durch Aufgießen, werden nicht mehr zur Auswertung herangezogen. Dabei ergibt sich, daß auch bei Berücksichtigung der oben diskutierten Vermischungs-

effekte die Auflösung der Arzneistoffpulver nur bis in Bereiche mäßig guter Benetzung verfolgt werden kann (Randwinkel größer 40 Grad).

5.2. Lösungsgeschwindigkeitskonstanten aus Berechnungen auf der Basis von Modellvorstellungen

Aufbauend auf der in Abb. 62 gezeigten Modellvorstellung zur kontinuierlichen Messung von Pulverauflösungen können bei Zugrundelegen von Mischprozessen nach erster Ordnung die Differentialgleichungen erstellt werden, die die jeweiligen Konzentrationsänderungen pro Zeiteinheit beschreiben (Gl. 19 bis 21).

$$\frac{dc_o}{dt} = k_o' \qquad \text{Gl. 19}$$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_2(c_1-c_2) \qquad \text{Gl. 20}$$

$$\frac{dc_3}{dt} = k_3(c_2-c_3) \qquad \text{Gl. 21}$$

k_o' = Lösungsgeschwindigkeitskonstante nullter Ordnung (mg/l·s) = k_o/V

k_2, k_3 = Vermischungskonstanten erster Ordnung der Rührkessel R_2 bzw. R_3 (s^{-1})

Integration von Gl. 21 führt zu Gl. 22, die die Abhängigkeit der Konzentration c_3 in der Meßeinheit von der Zeit beschreibt:

$$c_3 = k_o'(t-t_o) - \frac{k_o'}{k_3}\left(1 - \frac{k_2}{k_2-k_3} e^{-k_3(t-t_o)}\right) - \frac{k_o'}{k_2}\left(1 - \frac{k_3}{k_3-k_2}\right.$$

$$\left. e^{-k_2(t-t_o)}\right) \qquad t>t_o \qquad \text{Gl. 22}$$

t_o = Verzögerungszeit (s)

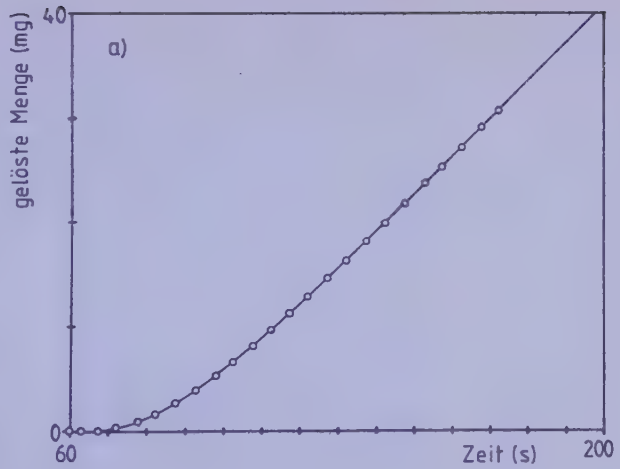
Mit Hilfe dieser Gleichung wird ein Rechnerprogramm zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Verzögerungszeit t_o (resultierend aus dem Rohrreaktoranteil des Meßsystems) erstellt. Unter Heranziehen experimenteller Daten für c_3 lassen sich damit die Lösungsgeschwindigkeitskonstanten k_o' bzw. k_o für die einzelnen Arzneistoff/Lösungsmittel - Kombinationen sowie die Konstanten erster Ordnung k_2 und k_3 ermitteln (vgl. D 9.3.3.3.).

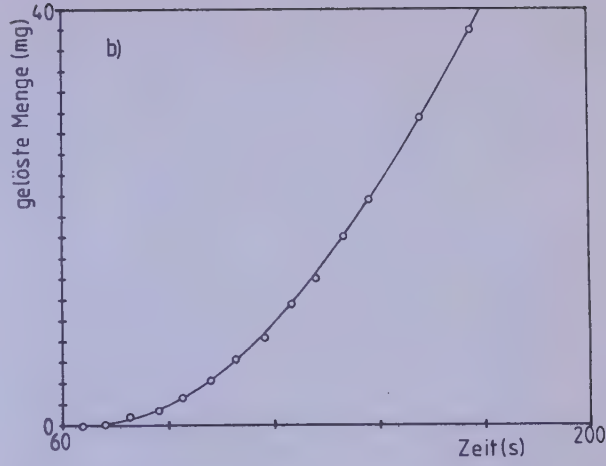
Abb. 64 zeigt Beispiele für die Anpassung experimentell aufgezeichneter Verläufe durch berechnete Kurven. Diese Kurven sind in der Mehrzahl der Fälle nahezu deckungsgleich. Tab. 31 enthält die berechneten k_o-Werte. Allerdings zeigt der Vergleich mit simulierten Konzentrationsanstiegen nullter Ordnung bei höheren Lösungsgeschwindigkeiten (1,5-3,5 mg/s) eine systematische Unterschätzung der vorgegebenen k_o-Werte durch die berechneten. Daher wird eine empirische Korrektur der berechneten Werte vorgenommen und zwar nach Gl. 23:

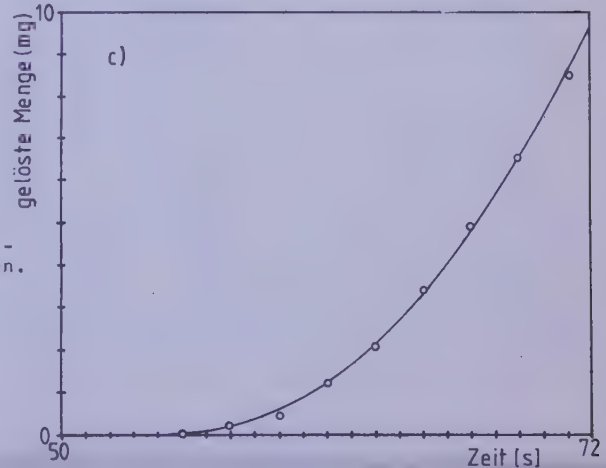
$$k_{o\,korr} = a \cdot k_{o\,ber} \,/\, a - k_{o\,ber} \qquad \text{Gl. 23}$$

Die Konstante a (12,938) ergibt sich aus dem Vergleich vorgegebener mit berechneten k_o-Werten (Abb. 65). Dabei resultiert der in Abb. 65 eingezeichnete Kurvenverlauf aus der Kehrfunktion von Gl. 23. Diese ergibt im Bereich kleiner k_o-Werte die zu fordernde Gerade durch den Ursprung mit einer Steigung von 1. Die so korrigierten Konstanten sind ebenfalls in Tab. 31 aufgeführt. k_o-Werte größer 3,5 mg/s sind hingegen nur als Schätzwert der wahren Lösungsgeschwindigkeitskonstante anzusehen, da sie mit Hilfe dieser Methode nicht mehr ohne Inkaufnahme größerer Fehlerrisiken erfaßt werden können.

Ein Vergleich der berechneten Werte mit denen nach dem Kurven-







bb. 64: Beispiele für die Anpassung experimentell aufgezeichneter Verläufe gelöste Menge/Zeit durch berechnete Kurven.
a) langsame Auflösung (PHE; 12,5% Isopropanol;
$k_{o\ korr}$ = 0,378 mg/s)
b) schnelle Auflösung (PHE; 15% Isopropanol;
$k_{o\ korr}$ = 1,308 mg/s)
c) sehr schnelle Auflösung (SAL; 15% Isopropanol;
$k_{o\ korr}$ = 3,455 mg/s)

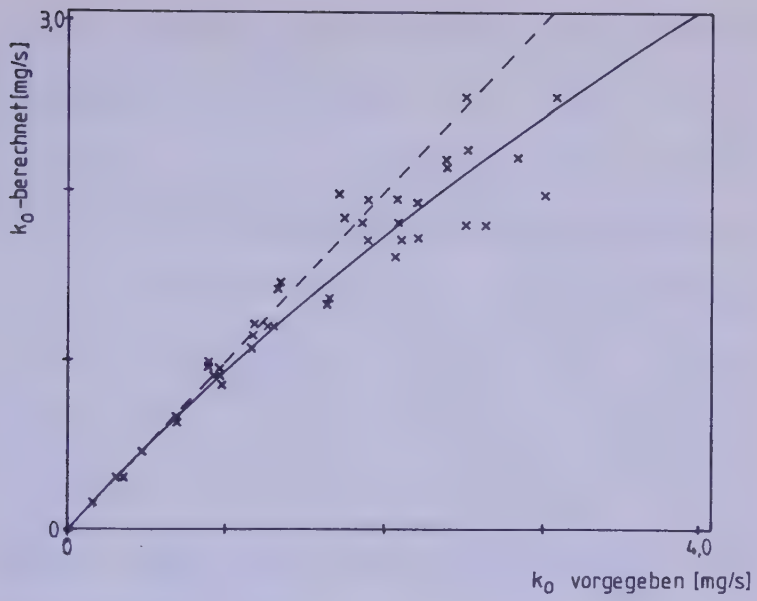


Abb. 65: Vergleich berechneter mit durch Simulation vorgegebenen Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung (k_o).

vergleichsverfahren erhältenen zeigt gute Übereinstimmung. Beide von der Vorgehensweise her gesehen voneinander unabhängigen Verfahren zur Bestimmung der k_o-Werte erbringen gleiche Ergebnisse.

Eine Abschätzung der Konstanten k_2 und k_3 des oben beschriebenen Modells ist aus apparativen Größen, nämlich der Durchflußgeschwindigkeit, dem Volumen der einzelnen Reaktoren und der Verzögerungszeit bis zur Registrierung eines Meßsignals in der Meßeinheit möglich. Somit können die berechneten Konstanten erster

Ordnung (vgl. D 9.3.3.3.) mit denen aus apparativen Größen abgeleiteten verglichen werden. Eine Übereinstimmung der Werte ist als deutlicher Beleg für die Gültigkeit des oben beschriebenen Modells zu werten.

Die über Gl. 24 bis 26 abgeschätzten Werte von k_2 und k_3 stimmen sehr gut mit den aus Eichkurven berechneten überein.

$$k_2 = \frac{1}{\bar{t}_2} = \frac{B}{V_{R_2}} = \frac{B}{V_S - V_{R_1}} \qquad \text{Gl. 24}$$

$$V_{R_1} = t_o \cdot B \qquad \text{Gl. 25}$$

$$k_3 = \frac{1}{\bar{t}_3} = \frac{B}{V_{R_3}} \qquad \text{Gl. 26}$$

$\bar{t}_1$, $\bar{t}_2$ = mittlere Verweilzeit eines Moleküls im Reaktor 2 bzw. 3 (s)

B = Volumengeschwindigkeit; 0,213 ml/s

V_S = Schlauchvolumen bis zur Küvette; 16,2 ml

V_{R_1}, V_{R_2}, V_{R_3} = Volumina der Reaktoren 1 bis 3 (V_{R_3} = 1,8ml)

t_o = Verzögerungszeit (46 s, Mittelwert aus den Aufgießversuchen)

Als Schätzwert für k_2 ergibt sich aus den Gl. 24 bis 26 ein Wert von 0,0334 s^{-1} (berechneter Wert: 0,0516 s^{-1}) und für k_3 ein Wert von 0,1185 s^{-1} (berechnet: 0,1136 s^{-1}). Die Gleichungen 24 bis 26 bieten damit die Möglichkeit, eine erste Abschätzung der in einer Meßapparatur herrschenden Mischeffekte vorzunehmen.

5.3. Diskussion zur Abhängigkeit des Quotienten F_{eff}/d vom Grad der Benetzbarkeit

Zur Ermittlung der Quotienten aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) werden die k_o-Werte (mg/s)

durch die jeweiligen Diffusionskoeffizienten und Löslichkeiten dividiert. Die auf diese Weise berechneten F_{eff}/d-Werte sind ebenfalls in Tab. 31 aufgeführt.

In Abb. 66 und 67 sind die F_{eff}/d-Werte der einzelnen Arzneistoffe halblogarithmisch gegen die jeweiligen Randwinkel aufgetragen. Dabei beruhen die F_{eff}/d-Werte in Abb. 66 in Bereichen guter Benetzung auf graphisch ermittelten (5.1.) und in Abb. 67 auf berechneten (mit Korrektur) k_o-Werten (5.2.), soweit diese nicht direkt bestimmbar waren. Die F_{eff}/d-Werte steigen mit sinkenden Randwinkeln steil an, wobei sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus von F_{eff}/d und dem Randwinkel andeutet. Dieser Anstieg scheint bei entsprechend niedrigen Randwinkeln aber in ein Plateau überzugehen (Phenacetin in Abb. 66, Phenacetin und Salicylamid in Abb. 67). Bei CPA sind anscheinend nur Werte im Plateaubereich erfaßt.

Das Ansteigen der F_{eff}/d-Werte bei den einzelnen Arzneistoffen ist vermutlich durch die Steigerung der effektiven Fläche mit steigenden Isopropanolkonzentrationen bzw. besserer Benetzung bestimmt. Die Dicke der adhärierenden Schicht d, die vor allem von der hier konstant gehaltenen Rührgeschwindigkeit abhängt, sollte bei allen Versuchen weitgehend unverändert bleiben. Literaturdaten (76) zeigen zudem, daß der Schereinfluß auf d zwar deutlich gegeben ist, daß aber selbst bei starker Steigerung der Rührgeschwindigkeit nur ein Unterschied um einen Faktor von etwa 10 erreicht wird. So ist im Fall von Salicylsäure d bei statischen Bedingungen (Umdrehungszahl 0 min^{-1}) gleich 0,07 cm, bei einer Umdrehungszahl von 555 min^{-1} gleich 0,006 cm. Die hier gefundenen Zunahmen der F_{eff}/d-Werte zeigen hingegen weit höhere Steigerungsfaktoren (vgl. Tab. 31).

Zur weiteren Abklärung dieses Problemkreises werden Auflösungs-

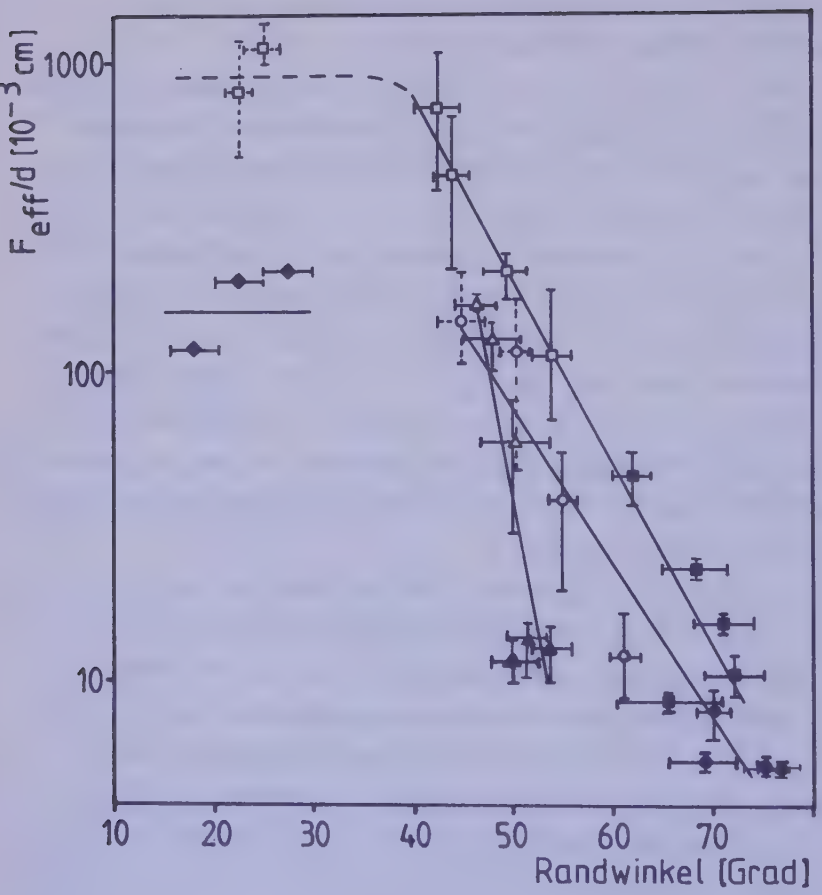


Abb. 66: Quotienten aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) in Abhängigkeit des Randwinkels (Isopropanol/Wasser - Gemische) - Kurvenvergleichsverfahren.
■ = Phenacetin, r^2 bei linearer Regression der ansteigenden Punkte = 0,9384
● = Salicylamid, r^2 = 0,9303
▲ = Chloramphenicol, r^2 = 0,6894
◆ = CPA
Unterbrochene Linien: Werte mit erhöhtem Fehlerrisiko.
Volle Symbole: nicht angepaßte Werte.
Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung.
F_{eff}/d: Mittelwert, Variationsbreite.

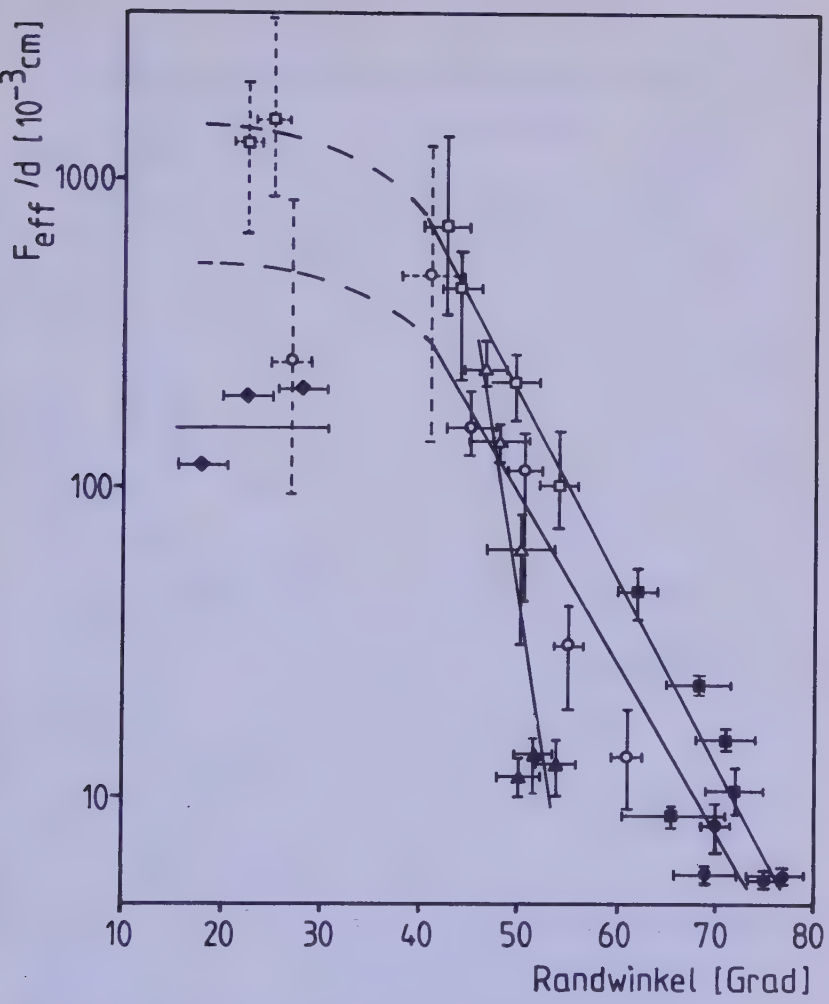


Abb. 67: Quotienten aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) in Abhängigkeit des Randwinkels (Isopropanol/Wasser - Gemische) - Mathematisches Verfahren (korrigierte Werte, Gl. 23).
■ = Phenacetin, r^2 bei linearer Regression der ansteigenden Punkte = 0,9389
● = Salicylamid, r^2 = 0,9428
▲ = Chloramphenicol, r^2 = 0,7103
◆ = CPA
Unterbrochene Linien: Werte mit erhöhtem Fehlerrisiko.
Volle Symbole: Nicht angepaßte Werte.
Randwinkel: Mittelwert, Standardabweichung.
F_{eff}/d: Mittelwert, Variationsbreite.

versuche bei variierter Rührgeschwindigkeit herangezogen, da diese den hauptsächlichen Einflußfaktor für die Dicke der adhärierenden Schicht darstellt (8). Nach Levy (76) ergibt die Auftragung der Logarithmen der flächenbezogenen initialen Auflösungsraten ($D \cdot c_s \cdot 1/d$) gegen die Logarithmen der Rührgeschwindigkeit lineare Verläufe. Unter der Annahme einer trotz gesteigerter Rührgeschwindigkeit annähernd konstant bleibenden effektiven Pulveroberfläche wird im folgenden die Abhängigkeit des Logarithmus der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung ($D \cdot c_s \cdot F_{eff} \cdot 1/d$) vom Logarithmus der Rührgeschwindigkeit untersucht.

In Abb. 68 sind die Ergebnisse für Phenacetin in Wasser, 10 und 20%iger Isopropanollösung sowie Salicylamid in Wasser dargestellt. Dabei werden k_o-Werte für Phenacetin in 20%igen Isopropanollösungen aus den jeweiligen Steigungen der linearen Anstiege der Konzentrations/Zeit-Kurven über Abb. 75 (vgl. D 9.3.3.2.) abgeschätzt. Der daraus resultierende Fehler kann als unerheblich für diese Versuchsserie betrachtet werden.

Es ergeben sich, wie erwartet, annähernd lineare Verläufe (Ausnahme: PHE in Wasser) mit einer z.T. allerdings hohen Fehlerbreite der Einzelwerte. Somit läßt sich ein atypisches Verhalten der hier eingesetzten Arzneistoffpulver, wie von Hamlin et al. (43) beschrieben und auch von Levy (76) angedeutet, ausschließen. Verglichen mit den Steigerungen der F_{eff}/d-Werte bei verbesserter Benetzung durch erhöhte Isopropanolkonzentrationen im Lösemedium ist der Rühreffekt weitaus geringer (Steigerung um den Faktor 1,5 - 3,5). Dabei deutet sich mit sinkenden Randwinkeln (PHE 0 bis 20% Isopropanol) eine Abnahme des Einflusses der Rührgeschwindigkeit an.

Die hier beobachteten Effekte erklären sich nicht ausschließlich aus einer Beeinflussung von d, sondern es kommt hinzu, daß bei

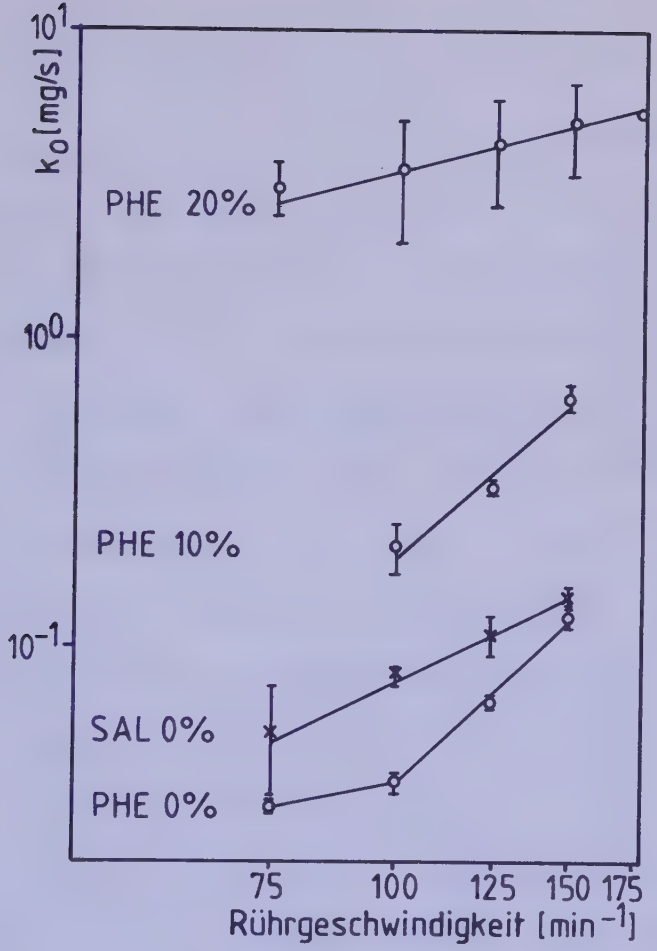


Abb. 68: Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpulvern in verschiedenen Medien in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit (doppelt logarithmische Auftragung).
Bedingungen: s. Abb. 59, Isopropanolgehalt der Medien in % (V/V). Mittelwert, Standardabweichung.

einer gesteigerten Rührgeschwindigkeit insbesondere in schlecht benetzenden Lösungsmitteln mit einer gewissen mechanischen Zerteilung der Pulveragglomerate gerechnet werden muß. Dies führt zur Vergrößerung von F_{eff} und damit zu gesteigerten Lösungsgeschwindigkeiten.

Ein indirekter Einfluß steigender Isopropanolkonzentrationen auf d ist andererseits aber aufgrund der Möglichkeit unterschiedlich starker Scherkräfte an flotierenden und abgesunkenen Pulverpartikeln auch bei einer gegebenen Rührgeschwindigkeit denkbar: Durch verbesserte Benetzung infolge steigender Isopropanolkonzentrationen sinken mehr Pulverpartikel ab, die dann, im Gegensatz zu flotierenden Partikeln, durch die Rührbewegung in etwa gleicher Geschwindigkeit wie der sie umgebende Flüssigkeitsstrom bewegt werden, während flotierende Pulveranteile auf der Flüssigkeitsoberfläche eine zusammenhängende Schicht bilden, die sich langsamer als abgesunkene Partikel bewegt. Es wird daher angenommen, daß in diesem Fall der relative Geschwindigkeitsunterschied Partikel/umgebender Flüssigkeitsstrom - also die für die Größe von d verantwortlich zu machende Scherung an der Partikeloberfläche - stärker ausgeprägt ist als im Fall der abgesunkenen Pulverpartikel. Diese einfache Modellvorstellung führt zu der Folgerung, daß F_{eff}/d bei flotierenden Pulvern durch ein vergleichsweise kleineres d zu größeren Werten verschoben wird und damit dem hier gefundenen Effekt einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit durch verbesserte Benetzung sogar entgegengesetzt gerichtet wäre.

Insgesamt betrachtet liegt die Steigerung der F_{eff}/d-Werte in Größenbereichen, die durch einen dominierenden Einfluß von d in keiner Weise erklärt werden können. Ein Einfluß der Variation von d durch Änderung des Isopropanolanteils im Lösungsmittel auf

die Kurvenverläufe in Abb. 66 und 67 wird daher als untergeordnet angesehen.

5.4. Diskussion zum Einfluß der Benetzung

Gut benetzbare Arzneistoffe wie Theophyllin bzw. noch ausgeprägter Aminophenazon und Phenazon weisen bereits in Wasser Lösungsgeschwindigkeiten auf, die Konzentrations/Zeit - Verläufe mit mindestens ebenso steilen Anstiegen wie im Fall der Zugabe der Lösungen (Dosis 20%) ergeben. Eine Ermittlung der k_o-Werte hydrophiler Substanzen ist daher nicht möglich. Andererseits kann aber daraus abgeleitet werden, daß eine Verzögerung der Pulverauflösung infolge nicht ausreichender Benetzung und daraus folgend verminderten F_{eff}/d-Werten aufgrund von Agglomeration für hydrophile Arzneistoffe praktisch keine Rolle spielt.

"Kritischer Randwinkel"

Bei relativ guter Benetzung von Arzneistoffpulvern scheint es daher trotz weiterer Randwinkelerniedrigung nicht mehr zu einer entsprechenden ausgeprägten Steigerung der effektiven Fläche zu kommen, sondern der in Abb. 66 und 67 beobachtete Anstieg verlangsamt sich bzw. kommt zum Stillstand. Dafür spricht eindeutig das Verhalten von CPA, dessen effektive Fläche im untersuchten Randwinkelbereich durch Benetzungsverbesserung nicht gesteigert werden konnte. Auch im Fall des Phenacetins deutet sich bei Randwinkeln kleiner 40 Grad ein Plateau an. Allerdings sind die entsprechenden Werte infolge der sehr hohen Lösungsgeschwindigkeiten mit relativ großen Fehlern behaftet (s.o.). Ein Fehler bei der Abschätzung von F_{eff}/d in der Größenordnung eines Faktors von 5 bis 9, wie er für einen fortgesetzten Anstieg der Phenacetingeraden zu fordern wäre, scheint aber ausgeschlossen. Nimmt man dennoch einen durchgehend linearen Verlauf der in Abb. 66 und 67 dargestellten Beziehungen an, so ergeben sich für Rand-

winkel von 0 Grad (Spreitung) F_{eff}/d-Werte in einer Größenordnung, die in Anbetracht der eingesetzten Pulveroberfläche von 0,1 m^2 völlig unrealistisch sind. So würden bei einem geschätzten d von 0,003 cm (vgl. 8,70) im Fall von Phenacetin und Salicylamid Pulveroberflächen im Bereich von ca. 7 bis 60 m^2 resultieren (für Chloramphenicol noch weit höhere) oder bei Berücksichtigung der eingesetzten Pulveroberfläche von 0,1 m^2 Dicken der adhärierenden Schicht in Mikro- bis Nanometerbereichen, die selbst bei extremen Rührgeschwindigkeiten bei weitem nicht erreicht werden (vgl. 76).

Berechnet man hingegen aus den F_{eff}/d-Plateauwerten in Abb. 66 und 67 mit Hilfe der eingesetzten Pulveroberfläche die Dicken der adhärierenden Schicht von CPA und Phenacetin, so resultieren größenordnungsmäßig realistische Werte von ca. $5{,}8 \cdot 10^{-3}$ cm für CPA und $0{,}9 \cdot 10^{-3}$ cm für Phenacetin.

Insgesamt bleibt festzuhalten, daß bei Unterschreiten eines Randwinkels von ca. 40 Grad Lösungsgeschwindigkeiten der aufgestreuten Arzneistoffpulver beobachtet werden, bei denen eine Verringerung der effektiven Fläche infolge Agglomeration kaum mehr zu erwarten ist. Es wird daher vermutet, daß bei Unterschreiten dieses Winkels von ca. 40 Grad die Eindringgeschwindigkeit des Lösungsmittels in die Pulveragglomerate so groß wird, daß diese schnell zerteilt werden und das jeweilige Arzneistoffpulver dem Lösungsmittel seine maximale Fläche darbietet. Dieser Winkel von 40 Grad wird auch für eine problemlose Benetzung von wasserfreien Kontaktlinsenmaterialien durch physiologische Kochsalzlösung als empirisch gefundener Wert angegeben (66, 67). In Anlehnung an den von Zisman eingeführten Begriff der kritischen Oberflächenspannung (B 4.), die den zur völligen Benetzung notwendigen Wert der Oberflächenspannung angibt, wird daher der hier gefundene

Wert von 40 Grad als "kritischer Winkel" angesprochen.
Ein "kritischer Winkel", allerdings in einem anderen Sinn, wird bereits von Parfitt und Wharton (93) bei ihren Untersuchungen zur Beziehung zwischen Randwinkel und Dispergierbarkeit von Graphit und Titandioxid in Tensidlösungen beschrieben. Diese Autoren geben einen Wert von 80 $\pm$ 12 Grad als Grenzwert für ein Ansteigen der Feststoffdispergierbarkeit an, d.h. bei diesem Winkel beginnt sich bessere Benetzung bemerkbar zu machen, das Dispersionsmittel fängt an, in Pulveragglomerate einzudringen. Auch bei Garhsva et al. (36), die die Beziehung zwischen Immersionszeit und Randwinkel verschiedener Pulver untersuchten, deutet sich ein dem von Parfitt und Wharton (93) beobachteten Verhalten vergleichbarer Befund an. Eine ähnliche Beziehung wird ebenso bei den hier vorliegenden Untersuchungen für sehr schlecht benetzbare Arzneistoffe erwartet und deutet sich im Fall des Salicylamids als Abflachen der Kurve in Abb. 66 und 67 im Bereich hoher Randwinkel an.
In Konsequenz der vorliegenden Ergebnisse scheint es also nicht notwendig zu sein, eine Spreitung des Lösungsmittels auf der Arzneistoffoberfläche zu erreichen. Insgesamt betrachtet müssen weitere Arbeiten zeigen, inwieweit der hier gefundene kritische Winkel von 40 Grad tatsächlich von allgemeiner Bedeutung und damit auf andere Systeme, wie z.B. Magensaft, übertragbar ist. Auch eine Variation des Winkelwertes mit der Versuchsanordnung (Rührgeschwindigkeit) sowie der Partikelgröße und -verteilung der eingesetzten Pulver kann vermutet werden. So hängt die Benetzung von Pulverhaufwerken auch von der Struktur der Agglomerate ab (48).
Gesamtverlauf der Kurven
Die oben diskutierten Einflußgrößen lassen sich auch zur Erklärung der Unterschiede in den Gesamtkurvenverläufen der einzelnen

Substanzen heranziehen (Abb. 66 und 67). So ist der beobachtete Unterschied in der Steilheit der Kurven möglicherweise auf verschiedene Partikelformen und -verteilungen zurückzuführen. Eine Variation von d in Abhängigkeit von der Partikelform (8) könnte zur Erklärung der unterschiedlichen Plateauwerte diskutiert werden. Für die unterschiedliche Höhe der Plateaus sind evtl. auch verantwortlich zu machen: Fehler bei der experimentellen bzw. rechnerischen Bestimmung des Diffusionskoeffizienten (vgl. 3), die Gleichsetzung desselben mit dem effektiv in der Grenzschicht herrschenden, das Einsetzen der mittels Gasadsorption erhaltenen Pulveroberfläche an Stelle der bei Löseprozessen maximal verfügbaren Oberfläche des Pulvers. So ist denkbar, daß Oberflächenunebenheiten der Partikel von der adhärierenden Schicht quasi überdeckt werden und daraus folgend die Oberfläche der sich lösenden Partikel nicht mehr derjenigen der äußeren Begrenzung der adhärierenden Schicht entspricht (76). Trotz der vielfältigen Einflußfaktoren wird aber ein insgesamt gleichartiges Verhalten der untersuchten Arzneistoffe deutlich, so daß auf eine allgemein gültige Beziehung zwischen benetzter Pulveroberfläche und Randwinkel geschlossen werden kann.

5.5. Lösungsgeschwindigkeit in Tensidlösungen

Im folgenden soll geprüft werden, ob die bei Isopropanol/Wasser - Gemischen gefundene Beziehung zwischen der Benetzung und der Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffpulvers auch in anderen Systemen zu beobachten ist. Dazu werden Auflösungsversuche mit Salicylamid in Tensidlösungen (NaLS) durchgeführt. Eingesetzt werden nur Konzentrationen unterhalb der cmc. Evtl. auf der Flüssigkeitsoberfläche gebildeter Schaum wird entfernt.
Unter Annahme der Konstanz von c_s und D mit Hilfe graphischer Methoden erhaltene (5.1.) bzw. berechnete (5.2.) F_{eff}/d-Werte

sind in Abhängigkeit von der Konzentration an NaLS in Abb. 69 dargestellt. Auch hier deutet sich ein Abknicken der steil ansteigenden Kurve an. Lediglich der für einen Randwinkel von 40 Grad berechnete F_{eff}/d-Wert liegt in einem für die rechnerische Bestimmung kritischen Bereich und muß daher als mit hohem Fehlerrisiko behaftet angesehen werden. Der Plateauwert für F_{eff}/d

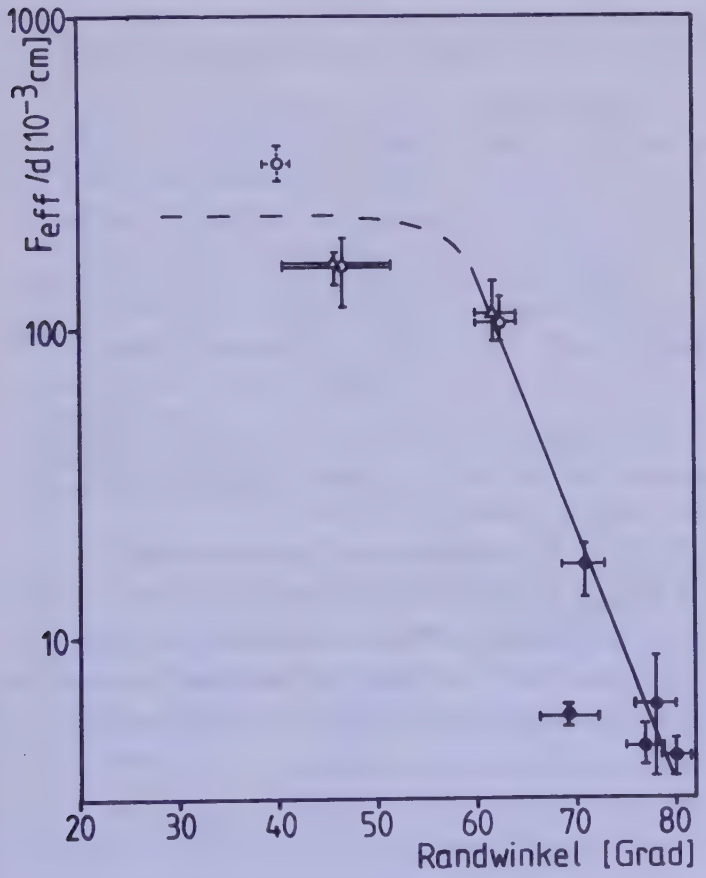


Abb. 69: Quotienten aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) in Abhängigkeit des Randwinkels (Salicylamid, Natriumlaurylsulfatlösungen).
Lineare Regression der ansteigenden Punkte ohne den Wert für Wasser bei 69 Grad: $r^2 = 0{,}9749$.
Unterbrochene Linien: Werte mit höherem Fehlerrisiko.
● = nicht angepaßte Werte (mit Standardabweichung)
o = Anpassung - mathematisches Verfahren (mit Variationsbreite)
△ = Anpassung - Kurvenvergleichsverfahren (mit Variationsbreite).

liegt bei ca. $220 \cdot 10^{-3}$ cm und befindet sich damit im Bereich der Werte für Isopropanol/Wasser - Gemische. Dementsprechend ergibt sich auch ein vergleichbarer Wert für die Dicke der adhärierenden Schicht von ca. $4{,}5 \cdot 10^{-3}$ cm.

Allerdings liegt der kritische Winkel für Salicylamid in NaLS bei ca. 55 Grad und ist damit deutlich höher als in Isopropanol/Wasser - Systemen. Für dieses Verhalten könnte es eine Rolle spielen, daß nur wenige Meßpunkte im ansteigenden Kurventeil liegen. Daher beruht der Wert für den kritischen Winkel hauptsächlich auf der Exaktheit der Daten für 0,05 und 0,1% (62 und 71 Grad). Gerade bei diesen Konzentrationen ist aber die Bestimmung der Salicylamidrandwinkel durch das Auftreten von Driften problematisch. Randwinkeldriften findet man bei Salicylamid ab einer Konzentration von ca. 0,0125%, ihre Ausprägung steigt mit zunehmender Konzentration an. Es ist daher fraglich, ob die hier verwendeten, direkt gemessenen Randwinkel den hinsichtlich der Benetzungseigenschaften bei Auflösevorgängen in NaLS-Lösungen entscheidenden Winkel repräsentieren können.

Setzt man z.B. die aus Randwinkeldriften abgeschätzten Winkel ein (vgl. B 4.5.), so resultiert ein kritischer Winkel von ca. 50 Grad. Die aus Randwinkeldriften abgeschätzten Winkel geben vermutlich ein besseres Bild der Benetzung von Salicylamidpulvern in NaLS als direkt gemessene. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieses Problemkreises sind notwendig.

D) EXPERIMENTELLER TEIL

1. Untersuchungen zur Bestimmung der Benetzungseigenschaften von Arzneistoffen

1.1. Messung der Oberflächenspannung der eingesetzten Flüssigkeiten

Zur Einstellung verschiedener Oberflächenspannungen werden verwendet:

a) Mischungen aus Wasser und organischem Lösungsmittel:

Wasser/Isopropanol (pro analysi, Merck, Darmstadt)
Wasser/n-Propanol (pro analysi, Merck, Darmstadt)
Wasser/Methanol (pro analysi, Merck, Darmstadt)
Wasser/Aceton (pro analysi, Merck, Darmstadt)
Wasser/Dioxan (für die Spektroskopie, Uvasol^{R}, Merck, Darmstadt)

b) Tensidlösungen

Natriumlaurylsulfat
Polyethylenglycolsorbitanmonooleat

In allen Fällen wird - wie häufig gefordert (20) - destilliertes Wasser zur Herstellung der Lösungen verwendet. Einige Autoren finden allerdings bei Verwendung von Lösungsmittel/Wasser - Gemischen zur Randwinkelbestimmung bei Einsatz von dreifach destilliertem Wasser und deionisiertem Wasser keine Unterschiede im Netzvermögen (90).

Die Oberflächenspannungen der Lösungsmittel/Wasser - Gemische werden am Digitaltensiometer K 10, Krüss, Hamburg nach der Ringmethode von Lecomte de Noüy bestimmt. Die Werte stimmen - soweit vergleichbar- gut mit denen anderer Autoren überein (115). Sie bleiben über Wochen konstant.

Die Ermittlung der Oberflächenspannung von Tensidlösungen erfolgt sowohl nach der Ring- als auch nach der für Lösungen oberflächenaktiver Stoffe empfohlenen Wilhelmy Plattenmethode (120). Dabei fällt auf, daß im Bereich oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) die nach den beiden Verfahren bestimmten Oberflächenspannungen relativ gut übereinstimmen, während unterhalb derselben die Ringmethode zu hohe Werte ergibt, die zudem stark streuen. Verfolgt man aber die für grenzflächenaktive Stoffe typische Drift (120) und bestimmt die Endwerte, so resultieren Oberflächenspannung/Konzentrations-Kurven,die sehr ähnlich denen mit der Wilhelmytechnik aufgenommenen sind.

1.2. Linearisierung von Oberflächenspannung/Konzentrations-Kurven

a) Übliche Methodik

Um eine lineare Beziehung zwischen Oberflächenspannung der Lösung und Konzentration des zugesetzten Stoffes zu erhalten, wird in den meisten Fällen die Oberflächenspannung gegen den Logarithmus der Konzentration aufgetragen. Es resultieren über weite Konzentrationsbereiche lineare Verläufe, die eine einfache Einstellung einer gewünschten Oberflächenspannung erlauben. Aus Knickpunkten solcher Kurven können zudem kritische Mizellbildungskonzentrationen von Tensiden bestimmt werden.

Andeutungsweise finden sich solche Knickpunkte auch bei n-Propanol/Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemischen, also bei den Lösungsmitteln, die im Vergleich zu den anderen eingesetzten einen deutlich ausgeprägten unpolaren Anteil im Molekül besitzen. Allerdings liegen hier die entsprechenden Konzentrationen wesentlich höher, nämlich bei ca. 30 -40% (Abb. 70).

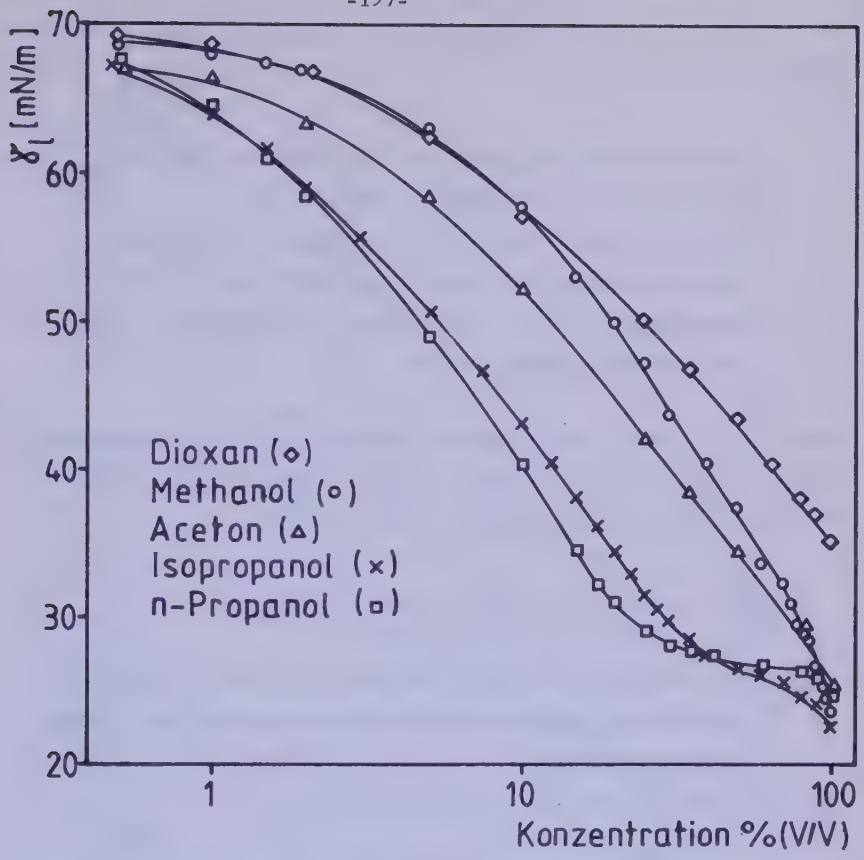


Abb. 70: Oberflächenspannung von Lösungsmittel/Wasser - Gemischen in Abhängigkeit der Konzentration bei 20 ± 0,5 °C.

b) Linearisierung von Funktionen, die eine Anreicherung an der Oberfläche beschreiben

Geht man von der Annahme aus, daß in der Grenzfläche Wasser/Luft befindliche Lösungsmittelmoleküle die Oberflächenspannung des Wassers herabsetzen, und nimmt man weiterhin an, daß die gelösten Moleküle sich ähnlich Tensidmolekülen verhalten, d.h. sich entsprechend ihren lipophilen Eigenschaften an Grenzflächen anreichern und diese Anreicherung wiederum von der Konzentration an Lösungsmittel abhängig ist, so läßt sich folgende Differentialgleichung aufstellen:

$$\frac{dx}{dc} = K \cdot (x_{max} - x) \qquad \text{Gl. 27}$$

x = Anzahl der in der Grenzfläche befindlichen Moleküle

c = Konzentration an zugefügter Substanz

x_{max} = maximale Anzahl der in der Grenzfläche befindlichen Lösungsmittelmoleküle (reines Lösungsmittel)

K = Konstante, die die Affinität des Lösungsmittels zur Grenzfläche charakterisiert

Unter der Annahme, daß x umgekehrt proportional der Oberflächenspannung der Lösung ist, läßt sich unter Berücksichtigung der Oberflächenspannung des Wassers formulieren:

$$\log \left(\frac{1}{\gamma_{LM}} - \frac{1}{\gamma}\right) = \log \left(\frac{1}{\gamma_{LM}} - \frac{1}{\gamma_{Wasser}}\right) - \frac{K \cdot c}{2{,}303} \qquad \text{Gl. 28}$$

γ_{LM} = Oberflächenspannung des Lösungsmittels (bzw. im Falle von Tensiden die theoretische Oberflächenspannung des lipophilen Molekülteils)

γ = Oberflächenspannung der jeweiligen Lösung

Bei Gültigkeit dieser Beziehung resultieren im Falle der Auftragung von $\log \left(\frac{1}{\gamma_{LM}} - \frac{1}{\gamma}\right)$ gegen c, die Konzentration an zugefügtem Lösungsmittel bzw. Tensid, lineare Kurvenverläufe. Abb. 71 zeigt für die Lösungsmittel/Wasser - Gemische entsprechende Kurven. Lineare Bereiche liegen bei Konzentrationen von ca. 2 bis etwa 40% (V/V) Lösungsmittelzusatz, also im Bereich der wesentlichen Absenkung der Oberflächenspannung von Wasser durch Zugabe von Lösungsmittel (vgl. Abb. 3). Eine Linearisierung der Bereiche mit hohem Lösungsmittelanteil gelingt, wenn man in Gl. 28 die Betrachtungsweise umkehrt: Wasser wird als Zusatz betrachtet.

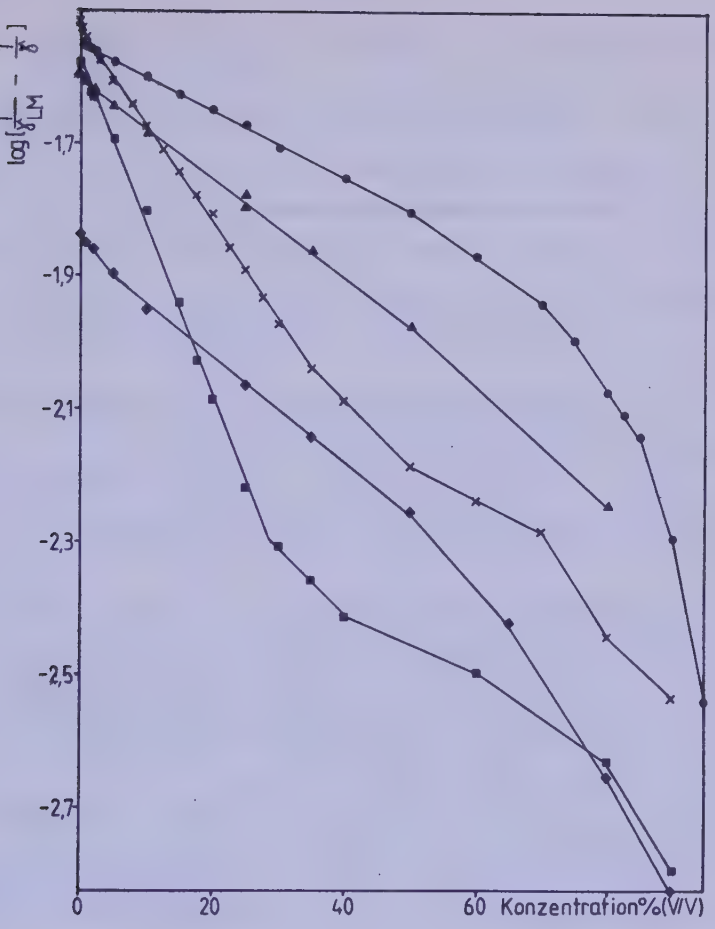


Abb. 71: Linearisierung von Beziehungen zwischen Oberflächenspannung und Konzentration an Lösungsmittel durch Auftrag des Logarithmus von ($\frac{1}{\gamma_{LM}} - \frac{1}{\gamma}$) gegen die Konzentration.
Dioxan (◆), Methanol (●), Aceton (▲), n-Propanol (■), Isopropanol (×)

Bei hochgereinigten Tensiden ergeben nach diesem Ansatz erstellte Kurven ebenfalls lineare Verläufe bis zur cmc (Daten aus (24), Konzentration in Gewichtsprozent). Von Einfluß auf das Ausmaß der Linearisierung des Kurvenverlaufs ist dabei der für γ_{LM} eingesetzte Wert. In den vorliegenden Untersuchungen wird für NaLS ein Wert von 23,0 mN/m verwendet, da dieser die kritische Oberflächenspannung einer Methylgruppe (59) repräsentiert und somit die theoretische Oberflächenspannung des lipophilen Molekülteils beschreiben kann.

Bei nicht speziell gereinigten Substanzen oder Mischprodukten treten Knickpunkte auf (z.B. PSO, NaLS, PGL, PGS, PGR).

Vergleicht man die herkömmliche Art der Auftragung mit der hier abgeleiteten, so muß man folgende Vorteile der letzteren festhalten:

a) Der lineare Verlauf ist über einen weiteren Bereich gegeben. Besonders im Falle der Gemische von organischem Lösungsmittel und Wasser können gerade Bereiche mit hoher Oberflächenspannung (größer 55 mN/m) und damit niedriger Konzentration (%V/V) an oberflächenaktivem Zusatz linearisiert werden.

b) Aus der Steigung lassen sich K-Werte als Ausdruck der Affinität des zugemischten Stoffes zur Oberfläche berechnen. Je steiler der Abfall der Geraden in Abb. 71 ist, desto geringer ist die Affinität des verwendeten Lösungsmittels zu Wasser.

An Hand der K-Werte (Gl. 28) ergibt sich folgende Reihe für abnehmende Affinität der Lösungsmittel zu Wasser:

Methanol, Dioxan/Aceton, Isopropanol, n-Propanol

Eine entsprechende Ermittlung von Affinitätskonstanten bei einem Auftrag von Oberflächenspannungen gegen die Logarithmen der Konzentrationen gelingt kaum.

c) Verunreinigungen in den zugefügten Stoffen - hier z.B. im

Falle des NaLS, können unter Umständen an zusätzlichen Knickpunkten erkannt werden.

Einen anderen Ansatz zur Linearisierung von Oberflächenspannung/Konzentrations - Kurven bieten Gesetzmäßigkeiten bei Adsorptionsvorgängen, z.B. nach Langmuir und Freundlich. Entsprechende Versuche erbringen schlechtere Resultate.

1.3. Bestimmung der Anteile von Dispersions- und polaren Kräften an der Oberflächenspannung von Lösungsmitteln

Zur Bestimmung der auf Dispersionskräften beruhenden Anteile von Oberflächenspannungen wird geschmolzenes Hartparaffin auf Glasplatten gegossen und über Nacht bei 20°C und 50% relativer Luftfeuchte gelagert. Dann werden die Randwinkel der einzelnen Flüssigkeiten auf jeweils zwei Paraffinplatten bestimmt (Tab. 32). Mit Hilfe von Gl. 3 wird über die bekannte Festkörperoberflächenspannung von Hartparaffin (25,5 mN/m) (63) durch Messung des Randwinkels die Grenzflächenspannung zu der entsprechenden Flüssigkeit berechnet. Nach Einsetzen in Gl. 5 läßt sich der γ_l^d-Wert berechnen, da $\gamma_s^d = \gamma_s$ und damit der Term für die polaren Wechselwirkungen Null wird. Der polare Anteil an der Oberflächenspannung ergibt sich aus Gl. 29 unter Zuhilfenahme der experimentell bestimmten γ_l-Werte.

$$\gamma_l = \gamma_l^d + \gamma_l^p \qquad \text{Gl. 29}$$

Die auf Dispersions- und polaren Kräften beruhenden Anteile sowie die mittels Ringmethode nach Lecomte de Noüy bestimmten Gesamtoberflächenspannungen der Lösungsmittel sind ebenfalls in Tab. 32 aufgelistet.

Tab. 32 : Randwinkel verschiedener Flüssigkeiten auf Paraffin (Grad), $\bar{x}(\pm s)$, n von 13 bis 27 sowie Oberflächenspannungen der Flüssigkeiten γ_l (mN/m) und deren auf Dispersions- und polaren Kräften beruhende Anteile bei 20 $\pm$ 1°C

Lösungsmittel	Randwinkel	γ_l	γ_l^d	γ_l^p
Wasser	110,8 (0,9)	72,8	21,8	51,0
Methanol	41,7 (1,7)	23,7	16,7	7,0
Ethanol	29,4 (1,7)	23,7	19,3	4,4
n-Propanol	23,7 (1,5)	24,7	21,9	2,8
Isopropanol	18,1 (1,4)	23,0	19,5	3,5
n-Butanol	21,3 (1,2)	25,4	23,6	1,8
n-Octanol	24,1 (1,9)	28,5	28,5	0,0
Aceton	27,8 (2,2)	25,2	22,1	3,1
Dioxan[+]	45,4 (1,8)	35,0	34,8	0,2

[+]Zu Dioxan finden sich in der Literatur (110) deutlich differierende Werte zur Oberflächenspannung: $27,4^d + 5,6^p = 33,0$ mN/m

Alle verwendeten Lösungsmittel sind von hoher Reinheit (Merck p.a. bzw. Uvasol[R] zur Spektroskopie, Wasser destilliert). Bei Aceton wird der Winkel direkt nach Aufsetzen des Tropfens gemessen, da es schnell verdunstet.

Es fällt auf, daß innerhalb der homologen Reihe der untersuchten einwertigen, unverzweigten Alkohole mit zunehmenden CH_2-Einheiten der Dispersionskraftanteil an der Oberflächenspannung kontinuierlich ansteigt, der auf polare Kräfte zurückzuführende Teil hingegen abnimmt. Insgesamt steigt die Oberflächenspannung nach identischen Werten für Methanol und Ethanol mit zunehmender Kettenlänge bis zu C_8 gleichmäßig an (Abb. 72).

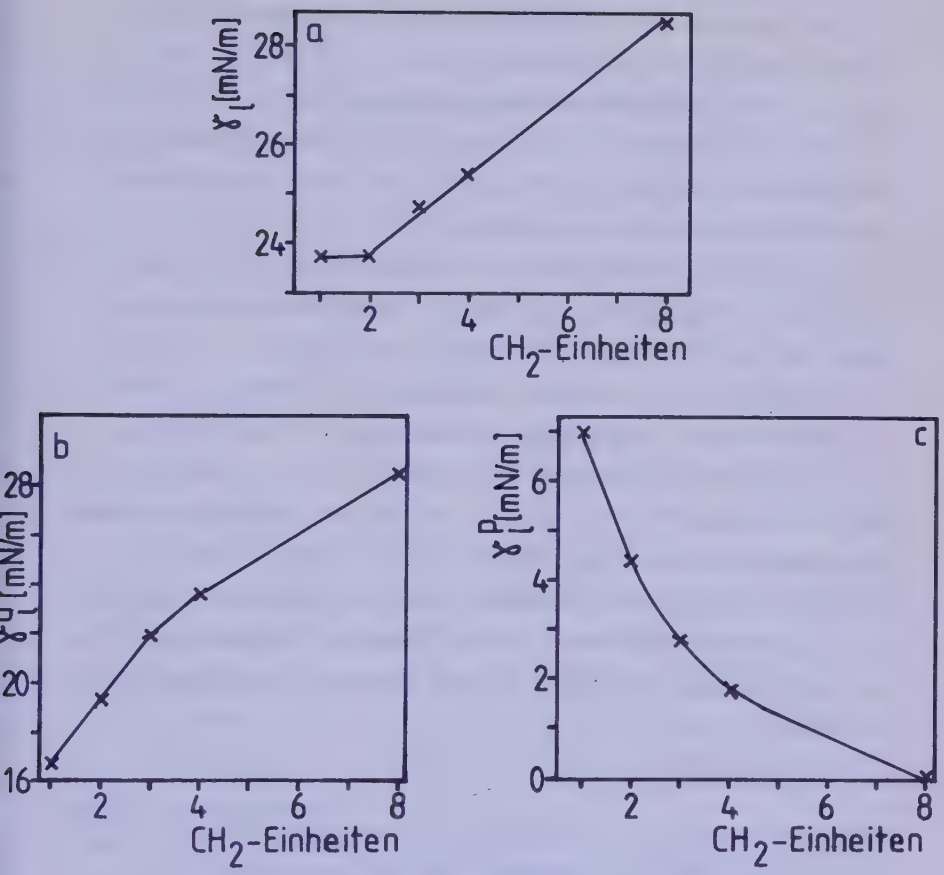


Abb. 72: Einfluß einer zunehmenden Zahl an CH_2-Einheiten auf die Oberflächenspannung einwertiger, unverzweigter Alkohole.
a) Gesamtoberflächenspannung γ_l
b) Dispersionskraftanteil γ_l^d
c) Anteil polarer Kräfte γ_l^p

1.4. Sessile Drop - Technik

Verwendet wird das Benetzungswinkelmeßgerät von Lorentzen und Wettres, Maskimaffär, Stockholm mit einer 1 cm^3 Spritze und einer geraden, abgesägten und abgeschliffenen Kanüle. Die Kanüle verbleibt nach Aufsetzen des Tropfens nicht in der netzenden Lösung. Die Randwinkelmessung erfolgt i.a. 5 - 10 s ("direkte Messung") nach Aufsetzen des Tropfens.
Die Pulverpreßlinge werden mit einer Hand-hydraulischen Presse, Perkin Elmer, Überlingen gefertigt. Als Preßwerkzeug dient ein 13 mm - KBr-Preßwerkzeug, Perkin Elmer, Überlingen.
Für Arzneistoffe, die im Rahmen dieser Arbeit häufiger zu Randwinkelbestimmungen herangezogen werden, zeigen entsprechende Überprüfungen in weitem zeitlichen Abstand (bis zu 2 Jahren) Übereinstimmung (CPA, SAL, CHL). Lediglich bei Theophyllin und Benzocain deuten sich mit zunehmender Zeit etwas höhere Werte an. Werden bei Darstellungen des Randwinkels in Abhängigkeit bestimmter Parameter für einen Wert mehrere Randwinkel gezeigt, so ist dies auf in großem zeitlichen Abstand erfolgenden Wiederholungen der Messungen begründet.

1.5. Absinkmethode

Einer der ersten, der eine Absinkmethode zur Bestimmung von Benetzungseigenschaften hydrophober Partikel entwickelte, war Wetzel (121). An Hand des hydrophoben Lycopodiums bestimmte er die Netzkraft verschiedener Tenside, indem er über eine Titration diejenige Tensidkonzentration ermittelte, die eine bestimmte Menge auf Wasser aufgestreuten Lycopodiums vollständig benetzt und daher zum Absinken bringt.
Andere Autoren dehnten dieses Verfahren auf hydrophobe Pigmentfarbstoffe (16) sowie auf Arzneistoffe aus (62, 101).

Stevens et al. (115) modifizierten das Absinkverfahren dahingehend, daß sie die Benetzbarkeit von Arznei- und Hilfsstoffen durch Aufstreuen auf Isopropanol/Wasser - Gemische verschiedener Oberflächenspannungen, denen zur besseren Erkennung des Netzvorganges Methylenblau (2 mg/100 ml) zugesetzt wurde, bestimmten.

Im Gegensatz zu Stevens et al. wird in den hier vorliegenden Untersuchungen auf den Methylenblauzusatz verzichtet, da diese Substanz Einfluß auf das Ergebnis der Messung nehmen könnte. Eigene Messungen zeigen bei einprozentigen Methylenblaulösungen eine geringfügige Herabsetzung der Oberflächenspannung von Wasser. Als Kriterium für vollständige Benetzung gilt sofortiges (d.h. innerhalb von 15 Sekunden erfolgtes) und vollständiges Absinken des Arzneistoffpulvers, ebenfalls in Abwandlung des Verfahrens nach Stevens et al. bzw. des Vorschlags von Garhsva et al. (36).

Während bei den Versuchsansätzen mit organischem Lösungsmittel/Wasser erschütterungsfrei gearbeitet wird, muß im Falle der Tensidlösungen der Ansatz jeweils leicht geschwenkt werden, um ein Absinken der Substanz innerhalb einer Zeit von einer Minute zu erzielen.

Bei Arzneistoffen, die sich sehr schnell lösen, ist eine eindeutige Bestimmung nicht möglich.

Alle eingesetzten Arzneistoffe besitzen Korngrößen kleiner 80 µm.

1.6. Bestimmung der Feststoffoberflächenspannung

Die zur Bestimmung der Feststoffoberflächenspannung (vgl. B 5.1.) benötigten Randwinkel der Arzneistoffe gegen Wasser und Paraffin sind in den Tab. 9 und 33 aufgelistet.

Tab. 33: Randwinkel verschiedener Arzneistoffe gegen Paraffin (Grad) bei 20 ± 1°C, $\bar{x}$, (s), n von 6 bis 17

Arzneistoff	Randwinkel
CPA	16,9 (1,2)
Kavain	19,5 (0,6)
Diphenylhydantoin	19,9 (1,2)
Salicylamid	14,1 (1,1)
Phenacetin	17,6 (1,5)
Griseofulvin	12,8 (1,1)
Benzocain	20,7 (1,6)
Sulfanilamid	16,9 (1,5)
p-Hydroxibenzoesäure-propylester	12,9 (1,5)
Chloramphenicol	12,8 (1,4)
Theophyllin	23,0 (1,0)
Paracetamol	14,8 (0,8)
Aminophenazon	8,1 (1,3)
Phenazon	14,1 (1,3)
Coffein	8,1 (1,0)

2. Bestimmung der Löslichkeit von Arzneistoffen in Wasser und Isopropanol/Wasser - Gemischen

Die Bestimmung der Löslichkeit erfolgt in Vollglasbehältern nach 72stündigem Schütteln bei 20 ± 1°C. Alle Proben werden mit vorgesetzten G4-Glasfritten aus der überstehenden Lösung gezogen.

2.1. Löslichkeit in Wasser

Mit Ausnahme der äußerst schlecht löslichen Arzneistoffe Hydrocortisonacetat, Griseofulvin, Diphenylhydantoin, Kavain und CPA

werden die Löslichkeiten spektralphotometrisch (DMR 10, Zeiss, Oberkochen) bestimmt. Die Übereinstimmung mit Literaturwerten ist gut.

Während CPA infolge seiner extrem niedrigen Löslichkeit spektralphotometrisch nicht erfaßt werden kann, stören bei den 4 anderen schwer löslichen Substanzen offensichtlich geringfügige Spuren von Verunreinigungen, die anscheinend besser löslich sind und sich daher in der gesättigten Lösung durch Lösen aus dem Bodensatz anreichern. Diese Vermutung wird bestätigt durch die Tatsache, daß bei spektralphotometrischer Bestimmung durch Wechsel der Meßwellenlänge unterschiedliche Löslichkeiten resultieren, so daß man auf eine zusätzlich enthaltene Verbindung mit einem vom Arzneistoff differierenden Spektrum schließen kann.

Dieses Problem tritt bei Anwendung eines substanzspezifischen Meßverfahrens - in diesem Fall der Hochdruckflüssigchromatographie HPLC (Hewlett Packard, Typ 1082 A, Frankfurt) - nicht auf. Als Fließmittel werden - je nach Arzneistoff - unterschiedliche Isopropanol/Wasser - Gemische verwendet.

Während die jeweiligen Standardlösungen keine zusätzlichen Peaks zeigen, beobachtet man für KAV bei der Wellenlänge 292nm - nicht aber bei der von 246nm - einen deutlichen Zusatzpeak im Chromatogramm, im Fall von HY und GRI sind bei beiden Wellenlängen (Tab. 34) zusätzliche Peaks vorhanden. Lediglich DIP läßt keine Verunreinigungen in seinem Chromatogramm erkennen, obwohl die spektralphotometrisch gemessenen Löslichkeiten für beide Wellenlängen höher liegen als der HPLC-Wert und dies, je nach Wellenlänge, unterschiedlich stark. Evtl. liegt hier eine polare Verunreinigung vor, die im Lösungsmittelpeak (Wasser) des Chromatogramms untergeht und deshalb nicht erfaßt wird.

Eine Korrektur der spektralphotometrisch bestimmten Löslichkeiten

um den Faktor des Anteils der chromatographisch erfaßten Verunreinigung an der Gesamtpeakfläche erbringt für GRI genau die mittels HPLC bestimmte Löslichkeit, für KAV und HY nähern sich diese deutlich den chromatographisch ermittelten Werten an. Tab. 34 zeigt für alle Wellenlängen einen Vergleich der beiden Verfahren zur Bestimmung der Löslichkeit.

Tab. 34: Mit Hilfe der HPLC und spektralphotometrisch gemessene Löslichkeiten (c_s) schwer löslicher Arzneistoffe in mg/ml bei 20 $\pm$ 1°C

Arzneistoff	Wellenlänge (nm)	c_s-HPLC	Mittelwert	c_s-spektralphotometrisch
KAV	246	$1{,}24 \cdot 10^{-2}$	$1{,}32 \cdot 10^{-2}$	$1{,}61 \cdot 10^{-2}$
	292	$1{,}40 \cdot 10^{-2}$		$4{,}47 \cdot 10^{-2}$
	Bemerkung: HPLC-Zusatzpeak bei 292 nm, der ca. 50 - 60% der Gesamtpeakfläche ausmacht			
DIP	230	$1{,}58 \cdot 10^{-2}$	$1{,}67 \cdot 10^{-2}$	$2{,}37 \cdot 10^{-2}$
	257	$1{,}75 \cdot 10^{-2}$		$4{,}66 \cdot 10^{-2}$
	Bemerkung: keine zusätzlichen peaks im Chromatogramm			
HY	210	$6{,}00 \cdot 10^{-3}$	$5{,}22 \cdot 10^{-3}$	$1{,}71 \cdot 10^{-2}$
	245	$4{,}44 \cdot 10^{-3}$		$8{,}25 \cdot 10^{-3}$
	Bemerkung: HPLC-Zusatzpeak bei 245 nm, der ca. 15% der Gesamtpeakfläche ausmacht			
GRI	270	$7{,}53 \cdot 10^{-3}$	$7{,}32 \cdot 10^{-3}$	$1{,}12 \cdot 10^{-2}$
	293	$7{,}11 \cdot 10^{-3}$		$1{,}03 \cdot 10^{-2}$
	Bemerkung: HPLC-Zusatzpeaks bei beiden Wellenlängen, die jeweils ca. 25-30% der Gesamtpeakfläche ausmachen			

Die hier gefundenen geringfügigen Verunreinigungen der schwer löslichen Arzneistoffe erlangen nur bei der exakten Bestimmung extrem niedriger Löslichkeiten Bedeutung, so daß für diese Stoffe

auf spezifischere Meßverfahren als spektralphotometrische zurückgegriffen wird. Ein Einfluß dieser nur geringfügigen Verunreinigungen auf die Randwinkelmessung bei diesen Wirkstoffen wird ausgeschlossen, da diese Verunreinigungen einen minimalen Anteil an der Gesamtmenge an Substanz ausmachen. Ein geringer Einfluß auf gemessene Randwinkel durch einen Zusatz von Verunreinigungen bzw. zugesetzter Fremdsubstanzen kann nur bei weitaus höheren Prozentsätzen erwartet werden (vgl. B 4.8.).

Die Bestimmung der Löslichkeit von CPA in Wasser bei 20°C erfolgt ebenfalls mit Hilfe der HPLC. Diese Technik erlaubt eine Erfassung der Löslichkeit in Isopropanol/Wasser - Gemischen bis zu einem Isopropanolanteil von 27,5% (V/V). Löslichkeiten bei niedrigeren Isopropanolkonzentrationen sind nicht mehr bestimmbar und werden daher aus der Beziehung zwischen dem Logarithmus der Löslichkeit und der entsprechenden prozentualen Isopropanolkonzentration, die bei vielen Arzneistoffen zumindest annähernd linear verläuft (C 4.), linear extrapoliert. Für CPA ergibt sich auf diese Weise ein Wert von $2 \cdot 10^{-11}$ mg/ml (= $3{,}56 \cdot 10^{-14}$ mol/l), welcher infolge der weit geführten Extrapolation (Abb. 58) von 27,5 auf 0% mit hohem Fehlerrisiko verbunden ist.

Einen vergleichsweise weit höher liegenden Wert von 0,023 mg/ml finden Andersgaard et al. (4) für CPA in 0,05%iger Polysorbat 80 - Lösung bei 37°C. Dies entspricht einer molaren Löslichkeit von $4{,}1 \cdot 10^{-5}$ mol/l. Auch nach Berücksichtigung der starken Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit von CPA (2.2.) und des Überschreitens der kritischen Mizellbildungskonzentration von Polysorbat 80, erscheint dieser Wert für die CPA-Löslichkeit zu hoch.

2.2. Bestimmung der Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe in Isopropanol/Wasser - Gemischen

Untersucht werden die Arzneistoffe PHE, SAL, CHL, THE, AMI, PZ (spektralphotometrisch) und CPA (HPLC). Die Ergebnisse sind in Tab. 35 dargestellt.

Tab. 35: Löslichkeit verschiedener Arzneistoffe bei 20 ± 1°C in Isopropanol/Wasser - Gemischen (mg/ml)

Arzneistoff	%(V/V) Isopropanol					
	5	10	15	20	30	50
SAL	2,4	3,2		5,3	12,0	41,7
PHE	0,8	1,1		1,6	3,7	14,9
CHL	3,9	4,1		5,4	12,8	66,2
THE	5,7	6,0		8,0	11,4	18,3
AMI	66,9	81,5	100,2			
PZ	541	530		550	534	563

	%(V/V) Isopropanol					
	27,5	30	32,5	35	37,5	40
CPA[+]	$6,1 \cdot 10^{-5}$ (5,3-6,9)	$2,5 \cdot 10^{-4}$ (1,6-4,8)	$1,2 \cdot 10^{-3}$ (0,7-1,8)	$4,0 \cdot 10^{-3}$ (3,4-5,0)	$8,6 \cdot 10^{-3}$ (7,8-9,4)	$2,5 \cdot 10^{-2}$ (1,7-3,1)

	%(V/V) Isopropanol			
	45	50	55	65
CPA[+]	$8,0 \cdot 10^{-2}$	0,12	0,36	1,30

[+] Im Fall niedriger Löslichkeiten Angabe der Variationsbreite in Klammern (jeweils gleicher Exponent)

Für CPA wird zusätzlich die Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit in verschiedenen Isopropanol/Wasser - Gemischen gemessen (Abb. 73). Da neue Ansätze von Isopropanol/Wasser verwendet werden, weichen die für 20°C bestimmten Werte von denen früherer Versuche (Tab. 35) geringfügig ab. Auf die große Empfindlichkeit der gemessenen Werte von geringfügigen Schwankungen der Isopropanolkonzentration oder - wie hier festgestellt - von der Temperatur sei daher nochmals hingewiesen.

Bei Auftrag des Logarithmus der Löslichkeit gegen den reziproken Wert der absoluten Temperatur werden lineare Beziehungen erhalten, wobei sich ein zu tiefer Wert für die Isopropanolkonzentration 35% (V/V) bei 50°C andeutet.

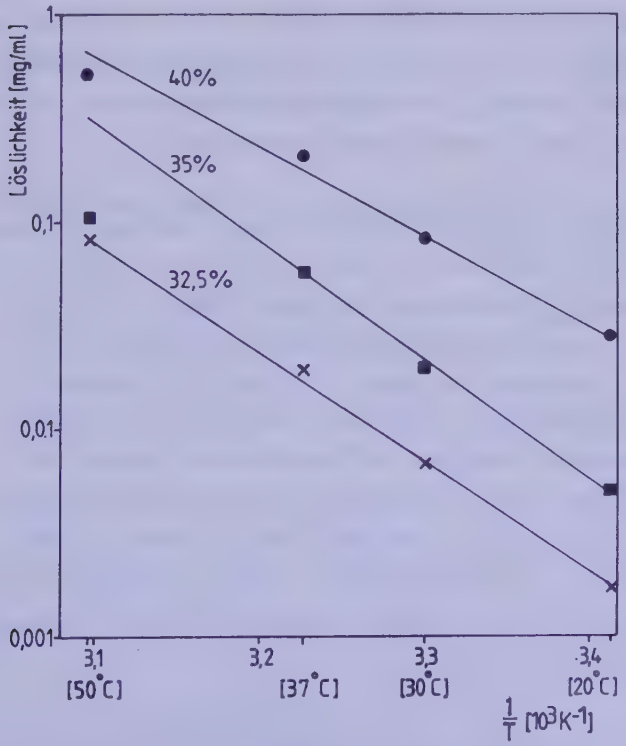


Abb. 73: Temperaturabhängigkeit der Löslichkeit von CPA in verschiedenen Isopropanol/Wasser - Gemischen.
Angabe der Isopropanolkonzentration in % (V/V).

Als Ergebnis ist festzuhalten, daß Temperaturschwankungen um 1°C bereits beträchtliche Schwankungen der Löslichkeit von CPA mit sich bringen. In ähnlicher Weise beeinflussen auch geringe Variationen der Lipophilie des Lösungsmittels die Löslichkeit (vgl. C 4.).

Die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von CPA in verschiedenen Isopropanol/Wasser - Gemischen erfolgt ebenfalls mit Hilfe der HPLC. Für jede Isopropanolkonzentration wird eine Doppelbestimmung durchgeführt. Das Meßverfahren ist diskontinuierlich.

3. Bestimmung der Arzneistoffdichte

Zur Dichtebestimmung wird eine genau gewogene Menge Arzneistoff bei 20 $\pm$ 1°C in 25,0 ml Meßkolben gegeben und mit einer jeweils arzneistoffgesättigten vollständig benetzenden Cyclohexanlösung das Restvolumen titriert. Die Dichte ergibt sich aus dem Quotienten eingewogene Menge zu 25,0 ml minus Restvolumen.

4. Bestimmung der Schmelzpunkte, -enthalpien und molalen Volumina der Arzneistoffe

Die Schmelzpunkte (K) und molaren Schmelzenthalpien (cal/mol) werden mit dem registrierenden Differentialkalorimeter DSC-2, Perkin Elmer, Überlingen, ermittelt. Aufheizrate: 10 K/min.[+]

Als Schmelzpunkt wird jeweils die absolute Temperatur am Schmelzpeakmaximum angenommen. Die experimentell bestimmten Schmelzenthalpien (Tab. 1) stimmen gut mit Literaturdaten überein: so geben Martin et al. (85) Werte für Theophyllin (7097 cal/mol) und Coffein (5044 cal/mol) an, Burger (13) findet für CPB 9980 cal/mol. Für CPA allerdings liegt der von ihm angegebene Wert mit 15300 cal/mol höher.

[+]Bei Herrn Döring von Perkin Elmer bedanke ich mich herzlich für die Durchführung der Messungen.

Die molalen Volumina V_M (cm^3/mol) werden mit Hilfe der bei Flynn, Yalkowsky und Roseman (31) angegebenen partialen Volumina funktioneller Gruppen und Einzelatome berechnet. Da für Chlor kein Wert angegeben ist, wird statt dessen der Wert des im Periodensystem benachbarten Schwefelatoms eingesetzt. Der dadurch resultierende Fehler dürfte vernachlässigbar sein, da die entsprechenden Arzneistoffe (CHL, CPA und CPB) große Moleküle besitzen und somit der Einfluß eines Atoms auf das gesamte Molvolumen gering ist.

5. Bestimmung des Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser

Lösungen der untersuchten Arzneistoffe mit bekannter Konzentration werden mit - z.T. unterschiedlichen - Volumina n-Octanol versetzt und 24 Stunden bei 20 $\pm$ 1°C geschüttelt. Danach erfolgen spektralphotometrische Messungen der wäßrigen Restkonzentrationen gegen einen Blindwert. Die Ergebnisse sind in Tab. 36 dargestellt.
Starke Schwankungen ergeben sich insbesondere bei der Bestimmung der Werte für schlecht lösliche und eine hohe Affinität zur organischen Phase aufweisende Arzneistoffe, da bei diesen z.T. extrem niedrige Extinktionen der wäßrigen Phase auftreten.

Tab. 36: Verteilungskoeffizienten n-Octanol/Wasser (VK) bei 20 ± 1°C, $\bar{x}$, in Klammern ± s (bei n >3) bzw. Variationsbreite (bei n = 3)

Arzneistoff	Meßwellenlänge (nm)	VK
Coffein	271,5	0,84 (0,71 - 1,03)
Phenazon	242	1,57 (1,51 - 1,62)
Aminophenazon	264	5,28 (5,0 - 5,77)
Paracetamol	240	2,30 (2,28 - 2,34)
Theophyllin	271,5	0,99 (0,85 - 1,17)
Chloramphenicol	275,5	15,0 (13,9 - 16,4)
Sulfanilamid	262	0,19 (0,04)
Salicylamid	235	17,7 (2,4)
Diphenylhydantoin	230	24,6 (2,3)
Phenacetin	245	32,3 (30,8 - 33,2)
Benzocain	284	84,5 (25,2)
Griseofulvin	293	120,9 (17,8)
p-Hydroxibenzoesäurepropylester	255	160 (66)
Hydrocortisonacetat	245	149 (61)
Kavain	246	240 (12,7)

6. Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

Zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten werden Nachbauten der Diaphragma-Zelle nach Stokes (108, 116) eingesetzt. Versuchstemperatur ist 20 ± 1°C. Die jeweiligen Diffusionsmedien werden mittels Ultraschall, Branson Sonifier Cell Disruptor B 15, Schwäbisch Gmünd, 5 min lang entgast. Die Konzentration der Ausgangslösung beträgt bei allen untersuchten Arzneistoffen $2{,}5 \cdot 10^{-3}$ mol/l. Diese Konzentration, die unter der von Stokes

(116) empfohlenen liegt, ergibt sich aufgrund der niedrigen Löslichkeit einiger Substanzen.

Zu Beginn wird die Ausgangslösung mit Hilfe eines angelegten Vakuums durch die ganze Diffusionszelle gesaugt, wobei unbedingt auf eine luftblasenfreie Fritte zu achten ist. Danach wird 20 min gerührt. Nach Spülen der oberen Kammer mit demineralisiertem Wasser bis zur Extinktion Null der Waschlösung wird der obere Teil der Zelle luftblasenfrei mit demineralisiertem Wasser gefüllt und bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 min^{-1} 2 Stunden lang diffundiert. Extinktionsmessung der oberen Phase und erneutes Spülen sowie Füllen mit frischem Wasser folgen. Nach 48stündigem Diffundieren (in Einzelfällen 72 h) wird die Konzentration im oberen und unteren Teil der Zelle bestimmt und über Gl. 30 der Diffusionskoeffizient berechnet:

$$D = \frac{1}{\beta t} \ln \left[\frac{c_o}{c_1 - c_2} \right] \qquad \text{Gl. 30}$$

β = Zellkonstante (cm^{-2})

t = Diffusionszeit im quasistationären Zustand (s)

c_1, c_2 = Arzneistoffkonzentration im unteren bzw. oberen Kompartiment zur Zeit t (mol/l)

c_o = Arzneistoffkonzentration im unteren Kompartiment zur Zeit t = 0 (mol/l)

Die Zellkonstante wird für jede Zelle mit Hilfe von Nikotinsäuremethylester (bekannter Diffusionskoeffizient $D = 0{,}81 \cdot 10^{-5} cm^2/s$) (14) bei 25 $\pm$ 1°C bestimmt.

7. Bestimmung der Viskosität

Die Bestimmung der Viskosität von Isopropanol/Wasser - Gemischen bis 30 %(V/V) Zusatz und von NaLS-Lösungen erfolgt bei 20 $\pm$ 1°C mit Hilfe des Kugelfallviskosimeters nach Höppler, Haake, Karlsruhe. Die zur Bestimmung notwendigen Dichten werden im Falle der

NaLS-Lösungen gleich 1 gesetzt, bei Isopropanol/Wasser - Gemischen mit 100 ml Meßkolben über Gewicht und Volumen ermittelt.

Viskositätsbestimmungen an anderen Lösungsmittel/Wasser-Systemen werden mit dem Kapillarviskosimeter nach Ph. Eur. durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 37 aufgeführt.

Tab. 37: Dichten und Viskositäten verschiedener Lösungsmittel/Wasser - Gemische bei 20 ± 1°C

Lösungsmittel	Konzentration %(V/V)	Dichte (g/cm^3)	Viskosität (mPas)
Isopropanol	2	0,998	1,06
	5	0,992	1,18
	10	0,986	1,47
	15	0,978	1,74
	20	0,970	2,09
	25	0,966	2,42
	30	0,961	2,75
	40	0,940	3,04
	50	0,916	3,29
	80	0,845	3,08
	90	0,812	2,43
	100	0,788	2,25
n-Propanol	5	0,990	1,21
	20	0,972	1,82
	30	0,956	2,98
	50	0,916	2,87
	80	0,850	2,64
	100	0,798	2,61
Methanol	10	0,984	1,13
	15	0,976	1,29
	25	0,953	1,42
	40	0,941	1,63
	50	0,920	1,58
	65	0,894	1,52
	80	0,860	1,22
	90	0,829	0,91
	100	0,787	0,64

Fortsetzung Tab. 37:

Lösungsmittel	Konzentration %(V/V)	Dichte (g/cm^3)	Viskosität (mPas)
Aceton	10	0,989	1,09
	20	0,974	1,26
	35	0,954	1,36
	50	0,929	1,49
	60	0,910	1,28
	80	0,862	0,81
	100	0,788	0,36
Dioxan	10	0,998	1,15
	25	1,016	1,46
	35	1,020	1,67
	50	1,033	1,91
	70	1,030	2,01
	100	1,023	1,20

Bei den NaLS-Lösungen wird im Konzentrationsbereich von 0 bis 0,2 %(G/V) keine signifikante Beeinflussung der Viskosität von Wasser gefunden. Die hier untersuchten Lösungsmittel/Wasser - Gemische zeigen in allen Fällen ein ähnliches Verhalten: Die Viskosität steigt mit zunehmendem Lösungsmittelanteil auf einen Maximalwert, um dann auf die Viskosität des reinen Lösungsmittels abzufallen. Fast gleiche Kurvenverläufe weisen Isopropanol und n-Propanol auf (Abb. 57).

8. Bestimmung der spezifischen Oberfläche

8.1. Gasadsorption

Die Bestimmung erfolgt mit dem AREAmeter II, Ströhlein, Düsseldorf. Jede Probe wird über Nacht auf Temperaturen weit unterhalb des Schmelzpunktes erwärmt und mit Stickstoff (wasserfrei) im Durchstrom begast, um die Oberfläche von anhaftenden Fremdmole-

külen zu befreien. Zur Vorbehandlung werden jeweils zwei verschiedene Temperaturen gewählt, um die Vollständigkeit dieser Desorption zu überprüfen (50 und 70 bzw. 90°C). Bei keiner der hier vermessenen Proben resultierte bei höheren Temperaturen eine größere spezifische Oberfläche. In einem Fall (CHL) zeigte sich bei einer zweiten Meßprobe (90°C) eine niedrigere spezifische Oberfläche (0,40 statt 0,70 m^2/g). Dies wird auf zu hohe Temperatur bei der Vorbehandlung (evtl. Sintern) oder auf Inhomogenität der CHL-Pulvercharge zurückgeführt. Für weitere Untersuchungen blieb diese Probe unberücksichtigt.

Als Eichstandards dienen Kohle mit einer Oberfläche von 74 $\pm$ 2 m^2/g und Quarzsand (W 10, Quarzwerke Frechen) einer spezifischen Oberfläche von 1,1 m^2/g.

Die spezifische Oberfläche der zur Volumenkorrektur eingesetzten Glaskugeln beträgt 0,02 m^2/g, sowohl rechnerisch bestimmt als auch bei Messung der Kugeln gegen ein Leergefäß. Eine Berücksichtigung der Kugeloberfläche ist daher bei Verwendung derselben zum Volumenausgleich nicht notwendig.

Es werden nur Meßwerte berücksichtigt, die die vom Hersteller angegebene Mindestdruckdifferenz überschreiten.

8.2. Gaspermeation

Verwendet wird das Gerät nach Blaine (DIN 1164), Klees, Düsseldorf. Mit Hilfe von Eichsänden (Eichsubstanz Quarzsand 2800 und 4000 cm^2/g, Institut für Steine und Erden der TU Clausthal, Clausthal) werden über Vergleichsmessungen die Oberflächen der zu Löseversuchen eingesetzten Arzneistoffpulver bestimmt, wobei auf geeignete Porosität der Probenpreßlinge geachtet wird. Die angegebenen Oberflächen (Tab. 28) sind aus dem Mittelwert von 5 gut beieinander liegenden Zeitmessungen berechnet.

8.3. Partikelgrößeverteilung

Die Ermittlung der Korngrößeverteilungen erfolgt mikroskopisch (Forschungsmikroskop Standard 15 mit Polarisationseinrichtung Zeiss, Oberkochen). Je 3 Substanzproben werden zufällig ausgewählt und das mikroskopische Bild ihrer Aufschlämmung in dünnflüssigem Paraffin auf ein Raster, das problemloses Ablesen der Partikeldurchmesser erlaubt, projeziert. Alle Teilchendurchmesser werden jeweils senkrecht und waagerecht bestimmt.

9. Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit

9.1. Aufbau des Gerätes

9.1.1. Löseeinheit

Verwendet wird ein Sechsspindelantrieb 72 RL, Hanson Research Corporation, California, U.S.A., Vertretung BRD: Glock, Frankfurt. Abstände des Paddles vom Boden des Lösegefäßes und andere Normungen entsprechen USP/NF XX. Die Probenentnahmestelle liegt in halber Höhe des Flüssigkeitsspiegels zwischen Rührerschaft und Gefäßrand, die Rückführung erfolgt über 1 cm tief in die Flüssigkeit eingetauchte Glasröhren (Durchmesser: 3 mm), die sich in einem Abstand von 1 cm vom Gefäßrand befinden. Die Probenentnahme erfolgt über G2-Clasfritten mit vorgesetztem Glaswollebehälter. Das Lösungsmittel wird jeweils unmittelbar vor Durchführung der Versuche mittels Ultraschall entgast (vgl. 6.).

Wasserbadtemperatur: $20 \pm 1°C$

Rührgeschwindigkeit: $100\ min^{-1}$

Lösungsmittelvolumen: 1 l, damit herrschen für alle Substanzen bis auf CPA bis zur Auflösung von 20% der eingesetzten Dosis (vgl. C 5.) Sink-Bedingungen. Bei CPA kann daher eine Beendigung der linearen Kurvenverläufe der Auflösung auch dadurch

erfolgen, daß keine Sink-Bedingungen mehr gegeben sind.

9.1.2. Meßeinheit

Jeder Versuchsansatz wird kontinuierlich im Durchfluß gemessen (Spektralphotometer PMQ III, Zeiss, Oberkochen, mit Küvettenautomatik und Schreiberaufzeichnung). Alle Schlauchverbindungen von und zur Löseeinheit sind gleich lang und bestehen aus PTFE. Eine Schlauchpumpe (STA-Vielfach-Schlauchpumpe 131900, Desaga, Heidelberg) ist für den Flüssigkeitstransport verantwortlich. Dabei wird sowohl der zu- wie abführende Schlauch jeder Löseeinheit in das Pumpsystem eingelegt. Die Schlauchverbindungen in der Pumpe bestehen aus einem elastischen modifizierten Polyvinylchlorid (Tygon^{R}, Norton, Ohio, U.S.A.). Pumpgeschwindigkeit und Schlauchdruck sind für alle Versuche festgelegt, die konstante Durchpumpleistung (12,8 ml/min) sowie die Retentionszeit (Zeit vom Einbringen einer Arzneistofflösung in das System bis zur ersten Registrierung in der Meßeinheit, 46 s) werden kontrolliert.

9.1.3. Probenaufgabeeinheit

Die jeweilige Probe befindet sich in einem zylindrischen Plastikrohr (Durchmesser: 1,3 cm) auf einem beweglichen Plastikschieber, der zum Öffnen bzw. Schließen der Röhre geeignet ist (Abb. 74). 1 cm unter diesem ist zur Zerteilung von gröberen Pulveragglomeraten ein Drahtnetz (Weite: 1 mm) angebracht, auf dem sich als Siebhilfe 3 Glaskugeln befinden. Die Röhre ist an einer Haltevorrichtung fixiert, die wiederum über ein gezahntes Rad in Kontakt zu einem Gummistab steht, der mit Hilfe eines Rührmotors (Rührwerk RW 18, IKA-Werk, Staufen) mit maximaler Drehzahl bewegt wird (2000 min^{-1}). Nach Einsetzen der so erzeugten Vibrationen wird der Schieber sofort geöffnet. Durch die auf diese Weise standardisierte Schüttelbewegung wird das Pulver

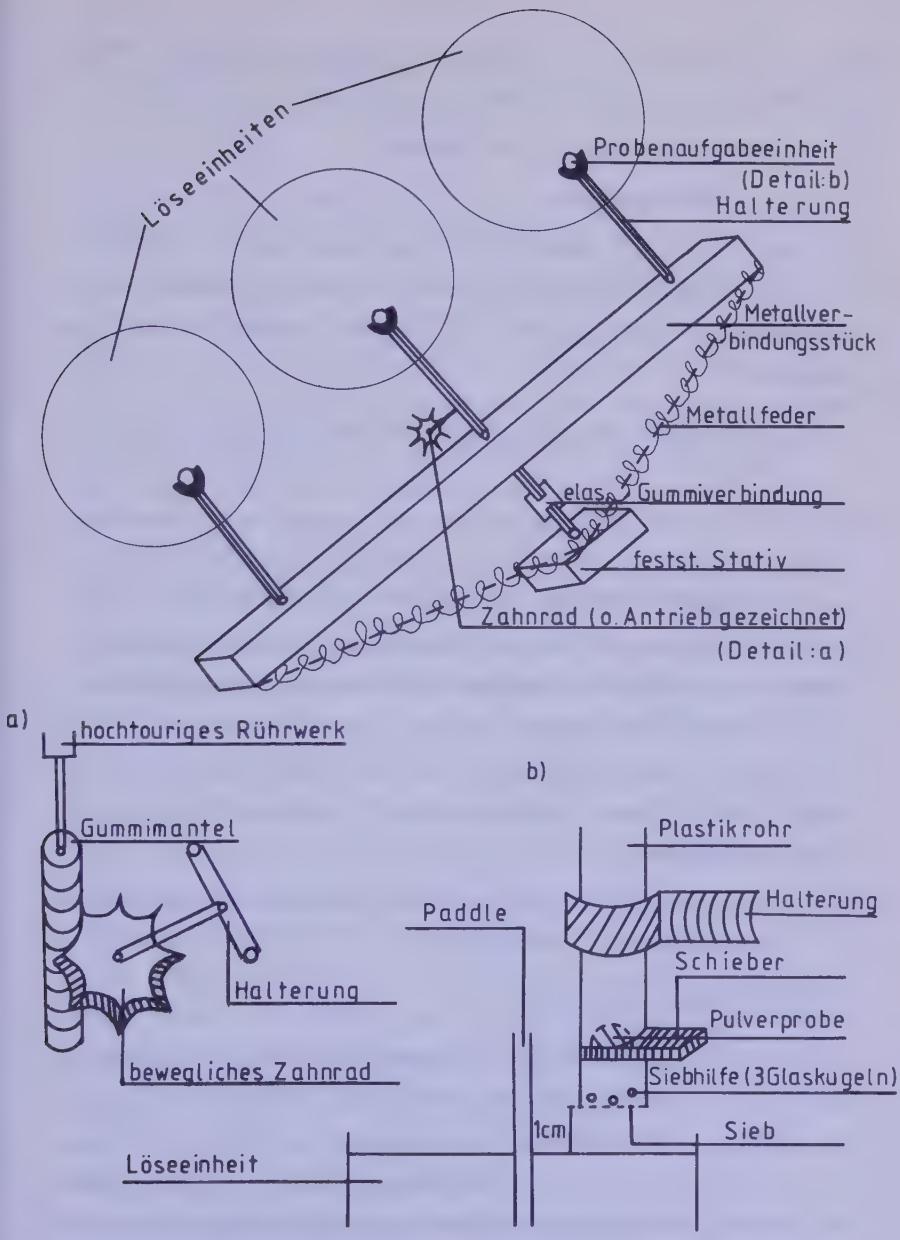


Abb. 74: Aufbau des Gerätes zur Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit.

aus 1 cm Höhe in der Mitte zwischen Rührerschaft und Gefäßwand der Löseeinheit auf die Flüssigkeit aufgestreut (Abb. 74).

9.2. Prüfung der Eignung des Aufbaus

9.2.1. Sorption/Migration

Bei Tests mit allen Arzneistoffen kann keine Sorption in den den Meßzeiten entsprechenden Zeiträumen festgestellt werden. Auch eine Migration von Zuschlagstoffen aus dem Schlauchmaterial wird nicht beobachtet.

9.2.2. Dichtigkeit der Filtriereinrichtung gegenüber Pulverpartikeln

Der Vergleich von Probennahmen aus hochkonzentrierten Arzneistoffsuspensionen (weit größere Partikelkonzentration als in den Lösungsversuchen, gesättigte Lösungen) mit G4, G3 und G2 - Glasfritten (letztere mit vorgesetztem Glaswollebehälter) ergibt keinen Hinweis auf Durchlässigkeit für kleine Substanzpartikel. Eine Ausnahme stellt hierbei CPA dar, das bei Verwendung von G2 - Fritten Hinweise auf Durchlässigkeit für feinste Partikel ergibt. Im Fall des CPA werden daher G4 - Fritten zur Probennahme verwendet.

9.3. Auswirkungen verschiedener Einflußgrößen auf die Konzentrations/Zeit - Verläufe

9.3.1. Pumpgeschwindigkeit

Ein starker Einfluß der Pumpgeschwindigkeit auf gemessene Kurvenverläufe und daraus ermittelte Steigungen kann bei Versuchen mit Salicylamid in Wasser nicht beobachtet werden (Drehzahlvariation: 5 - 7 - 9 min^{-1}). Da ein solcher Einfluß allerdings insbesondere bei höheren Lösungsgeschwindigkeiten zu erwarten ist (Gl. 24-26), wird die Pumpgeschwindigkeit bei allen Versuchen konstant gehalten (7 min^{-1}).

9.3.2. Siebung der Pulverprobe

Eine Siebung der Arzneistoffproben (< 80 µm) durch Sieb 5 (315 µm, DAB 7) zur Zerteilung gröberer Pulveragglomerate vor Durchführung der Löseversuche erbringt bei SAL, PHE und THE sowohl in Wasser als auch verschiedenen Isopropanollösungen keinen Unterschied der resultierenden Kurven bzw. Steigungen zu ungesiebten Proben. Im Gegensatz dazu zeigt CHL signifikant kleinere Steigungen bei Verwendung vorher gesiebter Pulver. Dies wird auf die optisch festgestellte, starke elektrostatische Aufladung durch den Siebprozeß zurückgeführt. Für Löseversuche werden daher in diesem Fall ungesiebte Pulver verwendet.

9.3.3. Kurvenauswertung

9.3.3.1. Zur Kinetik nullter Ordnung bei Pulverauflösungen

Bei den vorliegenden Untersuchungen wird angenommen, daß sich die Auflösungen von Arzneistoffpulvern in verschiedenen Medien bis zur Lösung einer Menge von 20% der eingesetzten Dosis mit einer Kinetik nullter Ordnung beschreiben lassen. Bis zu dieser Menge wird damit eine trotz Auflösung konstant bleibende Pulveroberfläche vorausgesetzt. Für die Auflösung von z.B. Salicylamid in Wasser und 1 bzw. 2 und 5%igen Isopropanollösungen, also bei Lösungsgeschwindigkeiten, deren Konzentrations/Zeit - Verläufe nicht durch Mischprozesse im abführenden Schlauchsystem beeinflußt werden, kann durch einen Vergleich mit den theoretisch für eine Kinetik nullter Ordnung zu erwartenden Verläufen gezeigt werden, daß bei 20%iger Auflösung mit einem Fehler von ca. 1,5% an zu wenig gelöster Substanz gerechnet werden muß. Dieser Fehler wird als durchaus tolerabel angesehen.
Im Fall des CPA kommt es aufgrund der extrem niedrigen Löslichkeit bereits vor einer signifikanten Abnahme der Pulveroberfläche

zum Abbrechen der Kinetik nullter Ordnung, da nicht über den gesamten Zeitraum bis zur Lösung von 20% der eingesetzten Dosis Sink-Bedingungen gegeben sind.

Von entscheidender Bedeutung bei der Ermittlung hoher Lösungsgeschwindigkeiten mit Hilfe des Kurvenvergleichsverfahrens und auch des mathematischen Verfahrens (vgl. 9.3.3.2. und 9.3.3.3.) ist die Bestimmung des Punktes einer in der Meßeinheit aufgezeichneten Konzentrations/Zeit - Kurve, der einer 20%igen Auflösung in der Löseeinheit entspricht. Nur bis zu diesem Punkt darf nach der oben gestellten Bedingung eine Auswertung der experimentell aufgezeichneten Lösungsvorgänge bzw. eine entsprechende Anpassung derselben erfolgen.

Es ist zu erwarten, daß dieser Punkt bei langsameren Auflösevorgängen am Ende des linear ansteigenden Kurventeils liegt. In diesem Fall ist allerdings die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit nicht von Hilfsverfahren abhängig. Bei schnelleren Löseprozessen wird vor Erreichen einer 20%igen Auflösung kein wirklich linearer Konzentrationsanstieg mit der Zeit erreicht, es resultieren initiale Verläufe mit steiler werdendem Konzentrationsanstieg. Der einer 20%igen Pulverauflösung in der Löseeinheit entsprechende Punkt der gemessenen Konzentrations/Zeit - Kurve wird demjenigen Kurvenpunkt entsprechen, ab dem kein immer steiler verlaufender Konzentrationsanstieg mit der Zeit mehr zu beobachten ist.

Die experimentelle Bestimmung der jeweiligen Konzentration in gemessenen Kurven erfolgt mit Hilfe zusätzlicher Versuche, bei denen ein konstanter Konzentrationsanstieg pro Zeiteinheit in der Löseeinheit erfolgt. Dazu werden Arzneistofflösungen bekannter Konzentration über eine Schlauchpumpe (STA-Vielfach-Schlauchpumpe, Desaga, Heidelberg) mit konstanter Zutropfge-

schwindigkeit in die Löseeinheit gepumpt. Durch Vergleich solcher Kurven, bei denen die zugetropfte Dosis in Höhe von 20% der in Löseversuchen eingesetzten liegt, mit denen bei Zutropfen einer Dosis von 40% kann der gesuchte Punkt exakt bestimmt werden, da beide in der Meßeinheit aufgezeichneten Konzentrations/Zeit - Kurven bis zu diesem Punkt deckungsgleich sein müssen.
Mit zunehmender Zutropfgeschwindigkeit (= steigenden k_o-Werten) fällt die limitierende Konzentration exponentiell ab. Ein Auftrag des reziproken Wertes der entsprechenden Konzentration gegen die Zutropfgeschwindigkeit ergibt lineare Beziehungen für die einzelnen Arzneistoffe, aus denen nicht experimentell bestimmte Werte entnommen werden können.

9.3.3.2. Kurvenvergleichsverfahren

Das Kurvenvergleichsverfahren beruht auf der Simulation des mit einer Kinetik nullter Ordnung erfolgenden Konzentrationsanstieges in der Löseeinheit durch konstantes Zutropfen von Arzneistofflösungen bekannter Konzentration (vgl. C 5.1. und 9.3.3.1.). Dabei zeigt sich, daß Kurven mit unterschiedlicher Zutropfgeschwindigkeit, also verschieden großen "Lösungsgeschwindigkeitskonstanten" nullter Ordnung, über die Bildung der entsprechenden Quotienten der k_o-Werte ineinander umrechenbar sind (auch bei Verwendung verschiedener Arzneistoffe).
Aus den Zutropfversuchen und daraus berechneten Zwischenwerten werden Kurvenscharen mit verschiedenen k_o-Werten erstellt und der mit der experimentellen Kurve deckungsgleiche Verlauf ermittelt. Der k_o-Wert dieser deckungsgleichen Kurve entspricht demjenigen des experimentell aufgezeichneten Kurvenverlaufs.

Die graphische Auswertung erfolgt bis zu k_o-Werten, die einen Konzentrations/Zeit - Verlauf ergeben, der verglichen mit

dem nach Aufgießen von 20% der in Löseversuchen eingesetzten Dosis noch deutlich langsamere Konzentrationsanstiege mit der Zeit aufweist. Nur in diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, daß die Auflösung des Pulvers noch einen Einfluß auf die resultierenden Konzentrations/Zeit - Verläufe hat.

Zum exakten graphischen Vergleich simulierter mit experimentellen Kurven wird ein auf Levy (76a) zurückgehendes Verfahren verwendet, bei dem die Zeiten, die zum Erreichen einer bestimmten Arzneistoffkonzentration notwendig sind ("t-Parameter"), gegeneinander aufgetragen werden ("Levy-plots"). Bei dieser Auftragung entsprechen Achsenabschnitte einer zeitlichen Versetzung der beiden verglichenen Konzentrations/Zeit-Kurven und von 1 abweichende Geradensteigungen zeigen einen Unterschied der Lösungsgeschwindigkeiten auf. Nur im Fall resultierender Geradensteigungen von 0,98 - 1,02 der "Levy-plots" wird von Deckungsgleichheit der experimentellen mit simulierten Kurven ausgegangen. Ergeben sich keine Geraden, so unterscheiden sich die Kinetiken der Freisetzungsprozesse.

Dieses Verfahren wird insbesondere zur Abschätzung von k_o-Werten bei hohen Lösungsgeschwindigkeiten und somit bei Annäherung entsprechender Konzentrations/Zeit -Kurven an die Kurven nach Aufgießen von Lösungen verwendet, um geringe Unterschiede zu diesen zu erfassen und k_o-Werte noch abschätzen zu können. Diese mit hohem Fehler behafteten Werte sind in den entsprechenden Abbildungen und Tabellen (C 5.) kenntlich gemacht.

Bei einem Vergleich der mit Hilfe des Kurvenvergleichsverfahrens ermittelten k_o-Werte mit Steigungen der linearen Teile entsprechender Auflösungskurven zeigt sich ein Zusammenhang (Abb. 75, Beispiel Phenacetin). Dabei läßt sich der Bereich höherer k_o-Werte (größer 0,6 mg/s) mit einer linearen Funktion beschreiben

(r^2 = 0,9007). Bestimmt durch die Kornverteilung der einzelnen Arzneistoffpulver resultieren für jede Substanz etwas unterschiedliche Verläufe. Aus solchen graphischen Darstellungen (Abb. 75) kann eine grobe Abschätzung der k_o-Werte aus den annähernd linearen Anstiegen der Konzentrations/Zeit-Verläufe auch bei einem bereits bestehenden Einfluß von Vermischungseffekten vorgenommen werden (C 5.3.).

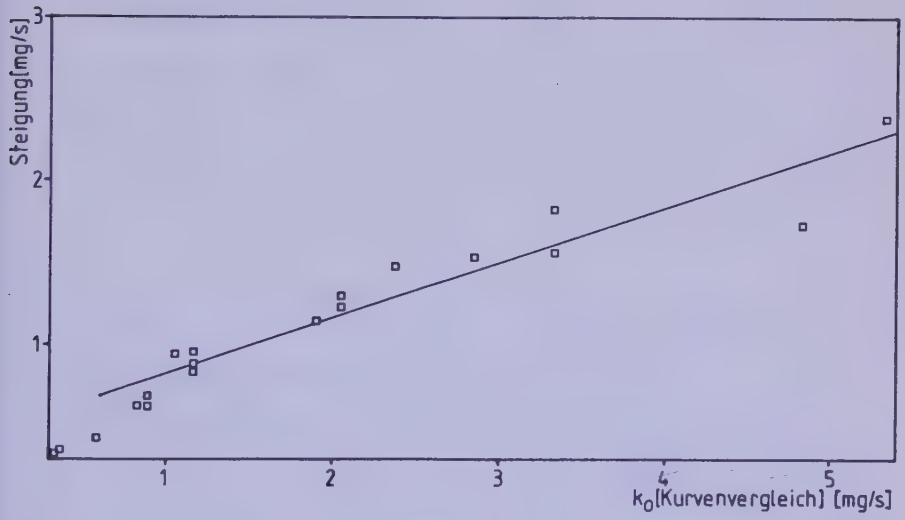


Abb. 75: Beziehung zwischen der Steigung annähernd linearer Anstiege von Auflösungskurven und den zugrunde liegenden Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung (k_o) am Beispiel Phenacetin. k_o-Werte mit Hilfe des Kurvenvergleichsverfahrens ermittelt. Lineare Regression der Werte größer 0,6 mg/s : r^2 = 0,9007.

9.3.3.3. Mathematisches Verfahren

Auf der in C 5. beschriebenen Modellvorstellung (Abb. 62) aufbauend wird ein mathematisches Verfahren zur Bestimmung der k_o-Werte von Konzentrations/Zeit - Kurven bei Pulverauflösungen entwickelt. Als einer 20%igen Auflösung in der Löseeinheit entsprechender Endpunkt bei der Rechnersimulation der Verläufe wird der nach 9.3.3.1. bestimmte Wert verwendet.

Zur Bestimmung der Mischkonstanten erster Ordnung k_2 und k_3 werden Zugießversuche herangezogen, bei denen jeweils 20% der in Löseversuchen eingesetzten Dosis als konzentrierte Lösung auf die Löseeinheit gegeben werden. Damit wird c_o (Abb. 62) zu einem nach der Verzögerungszeit t_o erfolgenden Konzentrationsimpuls und die zur Bestimmung der k_o-Werte abgeleitete Gl. 23 geht in Gl. 31 über:

$$c_3 = c_o \left(1-\frac{k_3}{k_3-k_2}\ e^{-k_2(t-t_o)} - \frac{k_2}{k_2-k_3}\ e^{-k_3(t-t_o)}\right) \qquad \text{Gl. 31}$$

Als k_2 und k_3-Werte werden die Mittelwerte der Einzelanpassungen aus 10 Zugießversuchen verwendet. Für das vorliegende Meßsystem ergeben sich folgende Werte:

$k_2 = 0{,}05155 s^{-1}$ (s = 0,00788) $k_3 = 0{,}1136 s^{-1}$ (s = 0,0306)

Der zur Berechnung der k_o, t_o sowie der k_2, k_3-Werte herangezogene Rechner ist ein Digitalcomputer, Modell 9830 A, Hewlett Packard, Düsseldorf.

Das Suchprogramm zur Ermittlung der Variablen aus den jeweils vorgegebenen experimentellen Werten beruht auf der Optimierstrategie nach Nelder Mead (Hill-climbing-Methode) (50a). Die Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung bzw. der k_2 und k_3-Werte entsprechend dem Modell in Abb. 62 ist prinzipiell auch mit Analogrechnern möglich (34, 101).

Die rechnerische Auswertung einschließlich Korrektur der Werte (C 5.2.) kann bis zu einem k_o-Wert von ca. 3,5 mg/s als relativ genau gelten (Abb. 65).

Eine Rechnerauswertung von Löseversuchen erfolgt nur solange Einzelversuche der Versuchsserie unter dieser Grenze liegen. Liegt die Mehrzahl der Einzelversuche bei k_o-Werten größer 3,5 mg/s, so wird diese mit hohem Fehlerrisiko verbundene Abschätzung in den entsprechenden Abbildungen und Tabellen kenntlich gemacht.

10. Verwendete Hilfsstoffe

In den vorliegenden Untersuchungen wurden folgende Hilfsstoffe eingesetzt:

a) Tenside

Natriumlaurylsulfat NaLS: Texapon K 12^{R}, Henkel Dehydag, Düsseldorf

Polyethylenglycolsorbitanmonooleat PSO: Tween 80^{R}, Atlas Chemie, Essen

Polyethylenglycolglycerinfettsäureester:

-Ricinoleat PGR: Tagat RI^{R}

-Oleat PGO: Tagat O^{R}

-Stearat PGS: Tagat S^{R}

-Laurat PGL: Tagat L^{R}

alle Goldschmidt, Essen

b) Polymere

Polyoxiethylen (3800)-polypropylen (950)-Copolymer PEG-PPG: Pluronic F 38^{R}, Erbslöh, Düsseldorf

Hydroxipropylmethylcellulose HPMC: Pharmacoat 606^{R}, Syntapharm, Mülheim/Ruhr

Methylhydroxiethylcellulose MC : Tylose MH 50^{R}, Hoechst, Frankfurt

Hydroxiethylcellulose HOEC : Tylose H 20 P^{R}, Hoechst, Frankfurt

Natriumcarboximethylcellulose NaCMC: Tylose C 30^{R}, Hoechst, Frankfurt

Traganth TRAG: Tragacantha, Ph. Eur. III, Caelo, Hilden

Polyethylenglycol PEG: Polyglycol 3000^{R}, Hoechst, Frankfurt

Gelatine A GEL A: Gelita, Typ A, Deutsche Gelatine-Fabriken, Stoess & Co., Eberbach/Baden

Gelatine B GEL B: Gelita, Typ B, Deutsche Gelatine-Fabriken, Stoess & Co., Eberbach/Baden

Polyvinylpyrrolidon PVP 17: Kollidon 17, BASF, Ludwigshafen

Polyvinylpyrrolidon PVP 25: Kollidon 25, BASF, Ludwigshafen

Gummi arabicum GUM A: Ph. Eur. I. Caelo, Hilden

Lösliche Stärke SL: reinst. Merck, Darmstadt

Mucin: ca. 60%, aus Schweinemagenschleimhaut, Roth, Karlsruhe

c) Sonstige Hilfsstofe

Human-Magensaft[+]: von einem Probanden, Nüchternzustand, als 100%iger Magensaft wird in dieser Arbeit ein nach Zentrifugation von Schwebstoffen befreiter Magensaft bezeichnet; alle Messungen der Oberflächenspannung und Randwinkel wurden kurz nach Erhalt des Magensaftes durchgeführt, die kurzzeitige Lagerung des Magensaftes und seiner Verdünnungen erfolgte bei 6 $\pm$ 2°C.

Harnstoff: zur Analyse, Merck, Darmstadt

Magnesiumstearat: Ph. Eur. III, Caelo, Hilden

n-Octanol: 1-Octanol. reinst, Merck, Darmstadt

Hartparaffin: Paraffinum solidum DAB 8, Caelo, Hilden

Paraffin: Paraffin flüssig, für die Spektroskopie, Uvasol^{R}, Merck, Darmstadt

Ethylenglycol: pro analysi, Merck, Darmstadt

Formamid: pro analysi, Merck, Darmstadt

Ricinusöl: Oleum Ricini raffinatum DAB 8, Caelo, Hilden

[+]Herrn Dr. Mackrodt, Marienhospital der Stadt Düsseldorf, danke ich für die Bereitstellung des Magensaftes.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse aus Untersuchungen zur Benetzbarkeit und deren Einfluß auf die Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Randwinkelmessungen (Sessile Drop - Technik) sowie Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung mittels Absinkmethode und über die Abhängigkeit der Randwinkel von der Oberflächenspannung netzender Lösungsmittel/Wasser - Gemische eignen sich unterschiedlich gut zur Charakterisierung der Benetzung. Die Absinkmethode zeigt sich dabei als apparativ und zeitlich am wenigsten aufwendig. Mit ihrer Hilfe bestimmte Werte für die kritischen Oberflächenspannungen liegen aber für die untersuchten Arzneistoffe relativ nahe beieinander und hängen vom verwendeten Lösungsmittel/ Wasser - Gemisch ab. Auf diese Weise ermittelte kritische Oberflächenspannungen stellen damit keine allgemein gültigen, die Benetzung charakterisierenden Stoffkonstanten dar, sondern lassen nur eine Einteilung der Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit zu. Außerdem ergeben sich je nach Lösungsmittelgemisch z.T. etwas unterschiedliche Rangfolgen.

2. Über die Bestimmung von Randwinkeln mit der Sessile Drop - Technik läßt sich im Gegensatz zur Absinkmethode die Benetzbarkeit von Arzneistoffen auch in Fällen nicht vollständiger Benetzung eindeutig erfassen. Der Wert des gemessenen Randwinkels wird allerdings durch vielfältige Einflußfaktoren mitbestimmt. Da bei der Preßlingherstellung das Erzielen einer glatten und unporösen Oberfläche entscheidend für die reproduzierbare Messung von Randwinkeln ist, nehmen insbe-

sondere der aufgewendete Preßdruck und substanzspezifisches Verhalten bei der Verpressung Einfluß auf den Wert des jeweils gemessenen Winkels. Mit steigendem Preßdruck kann der Wert des Randwinkels je nach Arzneistoff ansteigen (i.a. bei hydrophilen) oder abfallen (i.a. bei hydrophoben Arzneistoffen).

Verschiedene Versuchsbedingungen bei der Messung des Randwinkels können den Wert desselben z.T. deutlich verändern, z.B. die Lagerungsdauer des Preßlings vor Durchführung der Messung, Sättigung bzw. Nichtsättigung der netzenden Lösung mit Arzneistoff sowie der Zeitpunkt der Messung nach Aufsetzen des Tropfens. Vor allem eine Sättigung der netzenden Lösung mit Arzneistoff kann bei mäßig löslichen Substanzen zu starken Randwinkelanstiegen führen, ist aber andererseits bei sehr schlecht und relativ gut löslichen Arzneistoffen ohne Einfluß. Die Abhängigkeit des Randwinkels vom Zeitpunkt der Messung ist insbesondere bei Einsatz von Lösungen oberflächenaktiver Substanzen wichtig, um Einstellungen von Adsorptionsgleichgewichten zu erfassen.

3. Die Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung über die Abhängigkeit des Randwinkels von der Oberflächenspannung der netzenden Lösung ergibt wie die Absinkmethode bei Einsatz unterschiedlicher Lösungsmittel/Wasser - Gemische für einen Arzneistoff verschiedene Werte bzw. für mehrere Arzneistoffe etwas unterschiedliche Rangfolgen der Benetzbarkeit. Die auf diese Weise ermittelten kritischen Oberflächenspannungen liegen i.a. um ca. 2 mN/m niedriger als die mit Hilfe der Absinkmethode bestimmten.

4. Insgesamt ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Charakterisierung der Benetzbarkeit mit Hilfe der drei angewandten Methoden gegeben. Die Randwinkelmessungen besitzen die höchste Aussagekraft der drei verglichenen Techniken.

5. Untersuchungen zur Abhängigkeit der Randwinkel von der Oberflächenspannung netzender Lösungsmittel/Wasser - Gemische zeigen charakteristische Verhaltensweisen der einzelnen Arzneistoffe in Abhängigkeit ihrer physikalisch - chemischen Eigenschaften auf. Hydrophobe Substanzen weisen mit sinkender Oberflächenspannung abnehmende Randwinkel auf. Bei Arzneistoffen mit zunehmend hydrophilem Charakter bilden sich immer stärker ausgeprägte Plateauphasen aus, d.h. trotz sinkender Oberflächenspannung bleibt der Randwinkel nahezu unverändert bzw. steigt im Fall stark hydrophiler Stoffe mit sinkender Oberflächenspannung der Lösungsmittel/Wasser - Gemische sogar an. Erst bei Erreichen sehr niedriger Oberflächenspannungen fällt der Randwinkel dann bis auf Null ab.

6. Die charakteristischen Kurvenverläufe, die sich aus der Abhängigkeit der Randwinkel von der Oberflächenspannung netzender Lösungsmittel/Wasser - Gemische ergeben, lassen sich über eine unterschiedliche Beeinflussung der beiden, den Randwinkel bestimmenden Größen - Ober- und Grenzflächenspannung - durch steigende Zusätze an Lösungsmittel erklären. Während die Oberflächenspannung abfällt, ist die Änderung der Grenzflächenspannung abhängig vom benetzten Feststoff. Hydrophilere Arzneistoffe sind in der Lage, relativ starke Wechselwirkungen zu Wasser einzugehen. Daher werden bei Anreicherung von Lösungsmittelmolekülen an der Grenzfläche die Wechselwirkungen zur netzenden Lösung vermindert, woraus

eine erhöhte Grenzflächenspannung resultiert. Dieses Ansteigen der Grenzflächenspannung kompensiert den Einfluß der sinkenden Oberflächenspannung. An Hand von Modellrechnungen kann dieser Erklärungsversuch erhärtet werden.

7. Untersuchungen zur Benetzung durch Lösungen oberflächenaktiver Moleküle (Tenside, Polymere) zeigen prinzipiell ähnliche Befunde. Die Stärke der Einflußnahme auf den Randwinkel hängt von der Struktur des eingesetzten oberflächenaktiven Stoffes ab. Im Fall der potenten Tensidlösungen ergeben Zusätze über den Wert der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) hinaus allerdings keine weitere deutliche Erniedrigung der Randwinkel. Polymerlösungen und Human-Magensaft sind vergleichsweise weniger effektiv.

8. Das Benetzungsverhalten der Arzneistoffe läßt sich mit verschiedenen substanzspezifischen Größen in Beziehung setzen, so z.B. mit der Feststoffoberflächenspannung der Arzneistoffe. Diese wird aus Randwinkeln gegen reine Flüssigkeiten berechnet. Dabei zeigt sich, daß der polare Anteil der Feststoffoberflächenspannung variiert, während der Dispersionskraftanteil bei allen untersuchten Stoffen nahezu gleich ist.

9. Beziehungen zwischen Randwinkel und Löslichkeit lassen sich im Fall des Lösungsmittels Wasser mit Hilfe der Hildebrand-Scatchard-Gleichung interpretieren. Bei der Bestimmung der Löslichkeit werden für schwer lösliche Arzneistoffe substanzspezifische Meßverfahren - hier die Hochdruckflüssigchromatographie - spektralphotometrischen Methoden vorgezogen, da bei letzteren z.T. deutliche Fehler infolge geringfügiger Verunreinigungen der Arzneistoffe resultieren.

10. Zur Linearisierung der Beziehung zwischen der Konzentration an oberflächenaktivem Zusatz und der resultierenden Oberflächenspannung wird am Beispiel der Lösungsmittel/Wasser - Gemische eine Möglichkeit vorgestellt, im Gegensatz zur üblichen Methodik auch Bereiche mit relativ geringer Konzentration an Lösungsmittel (%V/V) zu linearisieren.

11. Bei den Untersuchungen zur Lösungsgeschwindigkeit zeigt sich, daß die kontinuierlich aufgezeichneten Kurvenverläufe im Fall schneller Lösungsvorgänge durch Vermischungseffekte in den abführenden Schläuchen und in der Meßküvette beeinflußt werden. Die quantitative Erfassung dieser zusätzlichen Einflußgrößen erfolgt einerseits mit Hilfe eines Kurvenvergleichverfahrens, dem eine experimentelle Simulation der Auflösungskinetik zugrunde liegt. Andererseits werden sie durch Berechnungen erfaßt, die auf Modellvorstellungen zur kontinuierlichen Messung von Löseprozessen beruhen. Beide Verfahren erbringen gleiche Ergebnisse und erlauben eine gute Beschreibung der experimentellen Daten.

12. Aus initialen Lösungsgeschwindigkeiten in verschiedenen Lösungsmittel/Wasser - Gemischen lassen sich unter Berücksichtigung der Löslichkeiten und der Diffusionskoeffizienten Quotienten aus effektiver Fläche und Dicke der adhärierenden Schicht (F_{eff}/d) ermitteln, die mit den jeweiligen Benetzungswinkeln in Beziehung gesetzt werden. Durch eine im Vergleich zu Wasser verbesserte Benetzbarkeit hydrophober Arzneistoffe können deutliche Steigerungen der effektiven Fläche und damit der Lösungsgeschwindigkeit erzielt werden (Phenacetin ca. 63fach, Salicylamid ca. 23fach, Chloramphenicol ca. 17fach). Für die hier untersuchten Arzneistoffe sind die gefundenen Beziehungen zwischen effektiver Fläche und Randwinkel sehr

ähnlich. Ergänzende Untersuchungen mit Tensidlösungen ($c<cmc$) zeigen prinzipiell gleiche Tendenzen.

13. Es deutet sich an, daß vollständige Benetzung der Pulveroberfläche in den Lösungsmittel/Wasser - Gemischen nicht erst - wie zumeist erwartet - bei Erreichen eines Randwinkels von 0 Grad, d.h. bei Spreitung, gegeben ist, sondern schon bei einem hier als "kritischen Winkel" bezeichneten Wert von ca. 40 Grad. Für vollständige Benetzung berechnete Werte der Dicke der adhärierenden Schicht sind größenordnungsmäßig mit Literaturangaben vergleichbar.

F) LITERATURVERZEICHNIS

(1) Adam, N.K., Jessop, G.: Angles of Contact and Polarity of Solid Surfaces; J. Chem. Soc. 1863 (1925)

(2) Allan, J.G., Davies, C.A.: The effect of addition of lactose on the oral absorption of a highly lipid soluble drug; J. Pharm. Pharmac. 27, 50 (1975)

(3) Amidon, G.L., Yalkowsky, S.H., Leung, S.: Solubility of Nonelectrolytes in Polar Solvents II: Solubility of Aliphatic Alcohols in Water; J. Pharm. Sci. 63, 1858 (1974)

(4) Andersgaard, H., Finholt, P., Gjermundsen, R., Hoyland, T.: Rate studies on dissolution and enzymatic hydrolysis of chloramphenicol palmitate; Acta Pharm. Suec. 11, 239 (1974)

(5) Baszkin, A., Ter-Minassian-Saraga, L.: Wetting of Polyethylene by Water, Methylene Iodide and Methylene Iodide-Decalin Mixtures; J. Colloid Interface Sci. 43, 190 (1973)

(6) Bauer, H., Voigt, R.: Methoden zur Bestimmung der Benetzbarkeit und ihre Anwendungsmöglichkeiten in der pharmazeutischen Technologie; Pharmazie 30, 689 (1975)

(7) Bernett, M.K., Zisman, W.A.: Relation of Wettability by Aqueous Solutions to the Surface Constitution of Low-Energy Solids; J. Phys. Chem. 63, 1241 (1959)

(8) Bircumshaw, L.L., Riddiford, A.C.: Transport Control in Heterogeneous Reactions; Quart. Rew. 6, 157 (1952)

(9) Braun, A., Moll, F.: Auflösungsverhalten semisynthetischer Penicilline in humanem Magensaft; Acta Pharm. Technol. 26, 258 (1980)

(10) Bretsznajder, S., Prediction of transport and other physical properties; Permegon Press, Oxford, England 1971

(11) Brooks. J.H., Mingins, J., Owens, N.F.: The Effect of the Film Pressure of an Insoluble Monolayer at an Air/Water Interface on the Wetting of Solid Surfaces; J. Colloid Interface Sci. 61, 215 (1977)

(12) Bruil, H.G., van Aartsen, J.J.: The determination of contact angles of aqueous surfactant solutions on powders; Colloid & Polymer Sci. 252, 32 (1974)

(13) Burger, A.: Neue Untersuchungsergebnisse zur Polymorphie von Chloramphenicolpalmitat; Sci. Pharm. 45, 269 (1977)

(14) Cadman, A.D., Fleming, R., Guy, R.: Diffusion coefficient determination using a filter-paper diaphragma cell technique; J. Pharm. Pharmac. 33, 121 (1981)

(15) Carino. L.: Kinetics of wetting of a compacted powder by aqueous solutions of surface active agents; Colloid & Polymer Sci. 254, 108 (1976)

(16) Carino, L., Mollet, M.: Penetration of Liquids into an Organic Pigment Powder; aus: Chemie, physikalische Chemie und Anwendungstechnik der grenzflächenaktiven Stoffe, Berichte vom VI. Internationalen Kongreß für grenzflächenaktive Stoffe, Zürich 1972, Carl Hanser Verlag, München

(17) Dann, J.R.: Forces Involved in the Adhesive Process; J. Colloid Interface Sci. 32, 302 (1970)

(18) Dettre, R.H., Johnson, R.E.: Contact Angle Hysteresis. IV. Contact Angle Measurements on Heterogeneous Surfaces; J. Phys. Chem. 69, 1507 (1965)

(19) Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, S 646, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975

(20) Drost-Hansen, W.: Aqueous Interfaces, Methods of Study and Structural Properties, Part I; Ind. Eng. Chem.3, 39 (1965)

(21) Efentakis, E., Fell, J.T.: Some Aspects of the Wetting of Pharmaceutical Powders by Aqueous Surfactant Solutions; Acta Pharm. Technol. 26, 129 (1980)

(22) Efentakis, E., Fell, J.T.: The Wetting and Dissolution Rates of Aspirin Powder in Surfactant Solutions; Acta Pharm. Technol. 27, 33 (1981)

(23) Elliot, G.E., Riddiford, A.C.: Dynamic Contact Angles and Rates of Adsorption; Nature 195, 795 (1962)

(24) Elworthy, P.H., Mysels, K.J.: The Surface Tension of Sodium Dodecylsulfate Solutions and the Phase Separation Model of Micelle Formation; J. Colloid Interface Sci. 21, 331 (1966)

(25) Erni, W., Ritschel, W.A.: Effect of Granulation Method of Experimental Sulfadiazine Tablets on Bioavailability in Rabbits; Pharm. Ind. 39, 708 (1977)

(26) Fell, J.T., Calvert, R.T., Riley-Bentham, P.: Bioavailability of griseofulvin from a novel capsule formulation; J. Pharm. Pharmac. 30, 479 (1978)

(27) Fell, J.T., Efentakis, E.: The wetting of powders of acetylsalicylic acid, salicylic acid, phenacetin and paracetamol, J. Pharm. Pharmac. 30, 538 (1978)

(28) Fell, J.T., Efentakis, E.: Contact Angle Determinations on Pharmaceutical Powders: A Comparison of Two Methods; Int. J. Pharm. 4, 153 (1979)

(29) Finholt, P., Solvang, S.: Dissolution Kinetics of Drugs in Human Gastric Juice-the Role of Surface Tension; J. Pharm. Sci. 57, 1322 (1968)

(30) Fisher, L.R.: Measurement of Small Contact Angles for Sessile Drops; J. Colloid Interface Sci. 72, 200 (1979)

(31) Flynn, G.L., Yalkowsky, S.H., Roseman, T.J.: Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts; J. Pharm. Sci. 63, 479 (1974)

(32) Fowkes, F.M., McCarthy, D.C., Mostafa, M.A.: Contact Angles and the Equilibrium Spreading Pressures of Liquids on Hydrophobic Solids; J. Colloid Interface Sci. 78, 200 (1980)

(33) Frömming, K.-H.: Herstellung, Eigenschaften und pharmazeutische Verwendungsmöglichkeiten von Einschlußverbindungen, A.P.V.-Kurs Galenische Wirkstoffoptimierung, Erlangen 1980

(34) Frömming, K.-H., Lippold, B., Garrett, E.R.: Über Einsatzmöglichkeiten des Analogcomputers in der Entwicklung von Arzneiformen; Mitteilungen der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 41, 205 (1971)

(35) Fuerstenau, D.W.: Interfacial Processes in Mineral Water Systems; Pure Appl. Chem. 24, 135 (1970)

(36) Garhsva, S., Contreras, S., Goldfarb, J.: Hydrophobic characterization of powder; Colloid & Polymer Sci. 256, 241 (1978)

(37) Gissinger, D., Stamm, A.: A Convenient and Reproducible Method for the Determination of Solid-Liquid Contact Angles, Acta Pharm. Technol. 26, 293 (1980)

(38) Good, R.J.: Surface Free Energy of Solids and Liquids: Thermodynamics, Molecular Forces, and Structure; J. Colloid Interface Sci. 59, 398 (1977)

(39) Good, R.J.: Contact Angles and the Surface Free Energy of Solids, in: Surface and Colloid Science, Vol. 11, Plenum Publishing Corporation, New York 1979

(40) Good, R.J., Koo, M.N.: The Effect of Drop Size on Contact Angle; J. Colloid Interface Sci. 71, 283 (1979)

(41) Hajratwala, B.R., Taylor, H.: Effect of non-ionic surfactants on the dissolution and solubility of hydrocortisone; J. Pharm. Pharmac. 28, 934 (1976)

(42) Hamacher, H.: Anforderungen zur in vitro-Freisetzung; Acta Pharm. Technol. 29, 137 (1983)

(43) Hamlin, W.E., Nelson, E., Ballard, B.E., Wagner, J.G.: Loss of Sensitivity in Distinguishing Real Differences in Dissolution Rates Due to Increasing Intensity of Agitation; J. Pharm. Sci. 51, 432 (1962)

(44) Harder, S.W., Zuck, D.A., Wood, J.A.: Characterization of Tablet Surfaces by Their Critical Surface-Tension Values; J. Pharm. Sci. 59, 1787 (1970)

(45) Haul, R., Dümbgen, G.: Vereinfachte Methode zur Messung von Oberflächengrößen durch Gasadsorption; Chemie-Ing.-Techn. 32, 349 (1960)

(46) Haul, R., Dümbgen, G.: Vereinfachte Methode zur Messung von Oberflächengrößen durch Gasadsorption; Chemie-Ing.-Techn. 35, 586 (1963)

(47) Heertjes, P.M., Kossen, N.W.F.: Measuring the Contact Angles of Powder-Liquid Systems; Powder Technol. 1, 33 (1967)

(48) Heertjes, P.M., Witvoet, W.C.: Some Aspects of the Wetting of Powders; Powder Technol. 3, 339 (1969/70)

(49) Herzberg, W.J., Marian, J.E.: Relationship Between Contact Angle and Drop Size; J. Colloid Interface Sci. 33, 161 (1970)

(50) Hildebrand, J., Prausnitz, J., Scott, R., Regular and related solutions, van Nostrand Reinhold Company, New York 1970

(50a) Hoffmann, U., Hofmann, H., Einführung in die Optimierung, Verlag Chemie, Weinheim 1973

(51) Hüttenrauch, R., Möller, U.: Korrelation zwischen Ordnungszustand und Benetzbarkeit der Feststoffe; Pharmazie 38, 198 (1983)

(52) Hüttenrauch, R., Keiner, I.: Molekulargalenik, 6. Mitteilung: Über Komprimatbildungen aus aktivierten Grundstoffen am Beispiel der Lactose; Pharmazie 31, 331 (1976)

(53) Hüttenrauch, R., Keiner, I.: Molekulargalenik, 14. Mitteilung: Zum Mechanismus der Tablettenbildung; Pharmazie 31, 651 (1976)

(54) Hüttenrauch, R., Keiner, I.: Molekulargalenik, 15. Mitteilung: Bestimmung der Preßdruckverteilung in Komprimaten aus der Änderung des Ordnungsgrades; Pharmazie 31, 652 (1976)

(55) Hüttenrauch, R., Keiner, I.: Molekulargalenik, 16. Mitteilung: Über die Zunahme der inneren Energie fester Systeme bei ein- und mehrmaliger Pressung; Pharmazie 31, 653 (1976)

(56) Huh, C., Mason, S.G.: Effects of Surface Roughness on Wetting (Theoretical); J. Colloid Interface Sci. 60, 11 (1977)

(57) Jaiyeoba, K.T., Spring, M.S.: The granulation of ternary mixtures: the effect of the wettability of the powders; J.Pharm. Pharmacol. 32, 386 (1980)

(58) Johne, R., Severin, D.: Die Oberflächenmessung mit dem Areameter; Chemie-Ing.-Techn. 37, 57 (1965)

(59) Johnson, R.E., Jr., Dettre, R.H., Surface and Colloid Science, Vol. 2, p. 85, E. Matijević ed., Wiley Interscience, New York (1969)

(60) Kaneniwa, N., Watari, N.: Dissolution of slightly Soluble Drugs. I. Influence of Particle Size on Dissolution Behavior; Chem. Pharm. Bull. 22, 1699 (1974)

(61) Kitchener, J.A., Gravity, the angle of contact and Young's Equation: a critical review, III. Internationaler Kongreß Grenzflächenaktive Stoffe, Köln 1960

(62) Köhler, H., Scholz, H.: Über die Hydrophylierung hydrophober Arzneistoffe mit Hilfe oberflächenaktiver Substanzen; Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik-Informationen 1, 12 (1961)

(63) Koerner, G., Rossmy, G., Sänger, G.: Oberflächen und Grenzflächen; Goldschmidt informiert Nr. 29, 2 (1974)

(64) Kossen, N.W.F., Heertjes, P.M.: The determination of the contact angle for systems with a powder; Chem. Eng. Sci. 20, 593 (1965)

(65) Kranz, O.M., Dissertation, Zürich 1976

(66) Kreiner, C., Kontaktlinsen-Chemie, S. 86, median-verlag, Heidelberg 1980

(67) Kreiner, C., priv. Mitteilung, Thilo, Sauerlach b. München

(68) Kuz´michev, D.N., Bagov, M.S.: The Methods of Determination of the Wetting Angle on the Surface of Porous Bodies; Russ. J. Phys. Chem. 43, 1001 (1969)

(69) Lagas. M., Lerk, C.F., Breimer, D.D.: Increased gastro-intestinal absorption of hexobarbital by hydrophilization; Pharm. Weekblad Sci. Ed. 2, 33 (1980)

(70) Langenbucher, F.: Material and method parameters in dissolution rate studies; Pharm. Acta. Helv. 49, 187 (1974)

(71) Lerk, C.F., Lagas, M.: Die Benetzbarkeit von pharmazeutisch verwendeten Pulvern; Acta Pharm. Technol. 23, 21 (1977)

(72) Lerk, C.F., Lagas, M, Boelstra, J.P., Broersma, P.: Contact Angles of Pharmaceutical Powders; J. Pharm. Sci. 66, 1480 (1977)

(73) Lerk, C.F., Lagas. M., Fell, J.T., Nauta, P.: Effect of Hydrophilization of Hydrophobic Drugs on Release Rate from Capsules; J. Pharm. Sci. 67, 935 (1978)

(74) Lerk, C.F., Lagas. M., Lie-A-Huen, L., Broersma, P., Zuurman, K.: In Vitro and In Vivo Availability of Hydrophilized Phenytoin from Capsules; J. Pharm. Sci. 68, 634 (1979)

(75) Lerk, C.F., Schoonen, A.J.M., Fell, J.T.: Contact Angles and Wetting of Pharmaceutical Powders; J. Pharm. Sci. 65, 843 (1976)

(76) Levy, G.: Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I; J. Pharm. Sci. 52, 1039 (1963)

(76a) Levy, G.: Effect of Dosage Form on Drug Absorption, a Frequent Variable in Clinical Pharmacology; Arch. int. Pharmacodyn. 152, No 1-2, 59 (1964)

(77) Liao, W.-C., Zatz, J.L.: Surfactant Solutions as Test Liquids for Measurement of Critical Surface Tension; J. Pharm. Sci. 68, 486 (1979)

(78) Liao, W.-C., Zatz, J.L.: Critical Surface Tensions of Pharmaceutical Solids; J. Pharm. Sci. 68, 488 (1979)

(79) Lippold, B.C., Lippold, B.H.: Physikalisch-chemisches Verhalten von Polymethacrylsäurederivaten; Pharm. Ind. 35, 729 (1973)

(80) List, P.H., Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1976

(81) Ludwig, A., van Ooteghem, M.: Disintegration of Hard Gelatin Capsules; Pharm. Ind. 42, 1140 (1980)

(82) Mack, G.L.: The Determination of Contact Angles from Measurements of the Dimensions of Small Bubbles and Drops. I; J. Phys. Chem. 40, 159 (1936)

(83) Martin, A., Miralles, M.J.: Extended Hildebrand Solubility Approach: Solubility of Tolbutamide, Acetohexamide, and Sulfisomidine in Binary Solvent Mixtures; J. Pharm. Sci. 71, 439 (1982)

(84) Martin, A., Newburger, J., Adjei, A.: Extended Hildebrand Solubility Approach: Solubility of Theophylline in Polar Binary Solvents; J. Pharm. Sci. 69, 487 (1980)

(85) Martin, A., Paruta, A.N., Adjei, A.: Extended Hildebrand Solubility Approach: Methylxanthines in Mixed Solvents; J. Pharm. Sci. 70, 1115 (1981)

(86) Martin, A., Wu, P.L., Adjei, A., Lindstrom, R.E., Elworthy, P.H.: Extended Hildebrand Solubility Approach and the Log Linear Solubility Equation; J. Pharm. Sci. 71, 849 (1982)

(87) Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1975

(88) Miyazaki, S., Inoue, H., Yamahira, T., Nadai, T.: Interaction of Drugs with Bile Components. I. Effects of Bile Salts on the Dissolution Behavior of Indomethacin and Phenylbutazone; Chem. Pharm. Bull. 27, 2468 (1979)

(89) Möller, H.: Guidelines for dissolution testing of solid oral products; Pharm.Ind. 43, 334 (1981)

(90) Murphy, W.J., Roberts, M.W., Ross, J.R.H.: Contact Angle Studies of Some Low Energy Polymer Surfaces; J. Chem. Soc. Faraday Trans. I 68, 1190 (1972)

(91) Owens, D.K., Wendt, R.C.: Estimation of the Surface Free Energy of Polymers; J. Appl. Polym. Sci. 13, 1741 (1969)

(92) Parfitt, G.D., Dispersion of Powders in Liquids, Elsevier, London 1969

(93) Parfitt, G.D., Wharton, D.G.: The Dispersion of Rutile Powder in Aqueous Surfactant Solutions; J. Colloid Interface Sci. 38, 431 (1972)

(93a) Patat, F., Kirchner, K., Praktikum der Technischen Chemie, de Gruyter, Berlin (1975)

(94) Petke, D.F., Ray, B.R.: Temperature Dependence of Contact Angles of Liquids on Polymeric Solids; J. Colloid Interface Sci. 31, 216 (1969)

(95) Phillips, M.C., Riddiford, A.C.: Temperature Dependence of Contact Angles; Nature 205, 1005 (1965)

(96) Pyter, R.A., Zografi, G., Mukerjee, P.: Wetting of Solids by Surface-Active Agents: The Effects of Unequal Adsorption to Vapor-Liquid and Solid-Liquid Interfaces; J. Colloid Interface Sci. 89, 144 (1982)

(97) Rath, R.: Oberflächenbestimmung mit dem Areameter; Staub-Reinhalt. Luft 31, 320 (1971)

(98) Reddy, R.K., Khalil, S.A., Gouda, M.W.: Effect of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate and Poloxamer 188 on Dissolution and Intestinal Absorption of Sulfadiazine and Sulfisoxazole in Rats; J. Pharm. Sci. 65, 115 (1976)

(99) Rehbinder, P.A., Taubmann, A.B.: Physikalisch-chemische Betrachtungen über einige der wichtigsten Anwendungen grenzflächenaktiver Stoffe; Z. Physik. Chem. 288, 184 (1965)

(100) Rieckmann, P.: Der Einfluß von Teilchengröße und Kristallformen auf die Resorption von Arzneimitteln; Pharm. Ztg. 116, 1207 (1971)

(101) Ritschel, W.A., Rahman, M.: Hydrophilisation of Medical Substances and Excipients for Tabletting; Austral. J. Pharm. 45, S52 (1964)

(102) Röpke, M., Riemann, J., Analogcomputer in Chemie und Biologie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969

(103) Rupprecht, H., Kindl, G.: Einfluß funktioneller Gruppen kolloider Trägersubstanzen auf die Reaktion mit Arzneistoffen; Colloid Polymer Sci. 60, 194 (1976)

(104) Ryley, D.J., Khoshaim, B.H.: A New Method of Determining the Contact Angle Made by a Sessile Drop upon a Horizontal Surface (Sessile Drop Contact Angle); J. Colloid Interface Sci. 59, 243 (1977)

(105) Sacher, E.: The Possibility of "Standard" Surface Tension Values for Polymers; J. Colloid Interface Sci. 92, 275 (1983)

(106) Sachs, L., Angewandte Statistik, Springer Verlag, Berlin 1978

(107) Schäfer, U., Dissertation, Saarbrücken 1980

(108) Schneemann, H., Dissertation, Düsseldorf 1983

(109) Sell, P.-J.: Randwinkelmessungen an pulverförmigen Stoffen; Berichte des VI Int. Kongr. für grenzflächenaktive Stoffe (CID), Zürich 1972

(110) Sell, P.-J., Renzow, D.: Bestimmung des Benetzungsverhaltens von Pigmenten; Progress in Organic Coatings 3, 323 (1975)

(111) Seth, P.L.: Die Benetzbarkeit von Arzneistoffen und ihre Rolle bei galenisch-technologischen Problemen; 23. Veranstaltung der Deutschen Pharm. Gesell., Marburg 1976

(112) Simioni, L.: Influence of Pharmaceutic Additives on some Relevant Factors Affecting Bioavailability of Solid Oral Dosage Forms; Pharm. Ind. 39, 483 (1977)

(113) Spehr, O., priv. Mitteilung, Boehringer Mannheim

(114) Stawitz, J., Krämer, H., Klaus, W.: Oberflächenspannung und Membranbildung von Zelluloseäthern in wäßriger Lösung; Kolloid-Z. 133, 69 (1953)

(115) Stevens, P., Gypen, L., Jennen-Bartholomeussen, R.: Wetability of Powders; Farmaceutisch Tijdschrift voor Belgie 51, 150 (1974)

(116) Stokes, R.: An improved diaphragma-cell for diffusion studies and some tests of the method, J. Am. Chem. Soc. 72, 763 (1950)

(117) Washburn, E.W.: The Dynamics of Capillary Flow; Phys. Rev. 17, 273 (1921)

(118) Watari, N., Kaneniwa, N.: Dissolution of Slightly Soluble Drugs. II. Effect of Particle Size on Dissolution Behavior in Sodium Lauryl Sulfate Solutions; Chem. Pharm. Bull. 24, 2577 (1976)

(119) Wenzel, R.: Surface Roughness and Contact Angle; J. Phys. Chem. 53, 1466 (1949)

(120) Weser, C.: Die Messung der Grenz- und Oberflächenspannung von Flüssigkeiten - eine Gesamtdarstellung für den Praktiker; GIT Fachz. Lab. 24, 642 und 734 (1980)

(121) Wetzel, E., Zur Beurteilung und Verwendung von neuzeitlichen Reinigungsmitteln, Festschrift Hans Kaiser, Verlag DAZ, Stuttgart 1955

(122) Wu, S.: Interfacial and Surface Tensions of Polymers; J. Macromol. Sci. C10, 1 (1974)

(123) Wu, S.: Surface Tension of Solids: An Equation of State Analysis; J. Colloid Interface Sci. 71, 605 (1979)

(124) Wu, S., Brzozowski, K.J.: Surface Free Energy and Polarity of Organic Pigments; J. Colloid Interface Sci. 37, 686 (1971)

(125) Yalkowsky, S.H., Roseman, T., Techniques of solubilization of drugs, p. 95, Marcel Dekker Inc., New York 1981

(126) Yalkowsky, S.H., Flynn, G.L., Amidon, G.L.: Solubility of Nonelectrolytes in Polar Solvents; J. Pharm. Sci. 61, 983 (1972)

(127) Yalkowsky, S.H., Amidon, G.L., Zografi, G., Flynn, G.L.: Solubility of Nonelectrolytes in Polar Solvents III: Alkyl p-Aminobenzoates in Polar and Mixed Solvents; J. Pharm. Sci. 64, 48 (1975)

(128) Yalkowsky, S.H., Valvani, S.C., Amidon, G.L.: Solubility of Nonelectrolytes in Polar Solvents IV: Nonpolar Drugs in Mixed Solvents; J. Pharm. Sci. 65, 1488 (1976)

(129) Zessin, G., Kala, H., Dittgen, M., Moldenhauer, H.: Einfluß der Tropfengröße bei der Bestimmung des Grenzwinkels; Pharmazie 33, 446 (1978)

(130) Zettlemoyer, A.C.: Hydrophobic Surfaces; J. Colloid Interface Sci. 28, 343 (1968)

(131) Zisman, W.A., Wettability and Adhesion, Advances in Chem. Series 43, Am. Chem. Soc., Washington DC 1964

(132) Zografi, G., Yalkowsky, S.H.: Interfacial Properties of Polar Liquids against Nonpolar Phases; J. Pharm. Sci. 63, 1533 (1974)

(133) Zografi, G., Tam, S.S.: Wettability of Pharmaceutical Solids: Estimates of Solid Surface Polarity; J. Pharm. Sci. 65, 1145 (1976)

L E B E N S L A U F

Name	:	Andreas Michael Ohm
14.6.1955	:	geboren in Köln als Sohn des Chemikers Dr. Klaus Ohm und seiner Ehefrau Annelise, geb. Müller; ev.-luth. getauft. Seit 1983 verheiratet mit Ingeborg Blome-Ohm.
bis 1960	:	wohnhaft in Porz/Rhein
1.4.1962	:	Einschulung in die Gemeinschaftsschule Herdecke/Ruhr
6.6.1974	:	Abitur am Werner-Jaeger-Gymnasium in Nettetal 1
Okt. 1974	:	Beginn des Studiums der Pharmazie in Frankfurt/Main an der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität
Sept. 1976	:	Erster Teil der Pharmazeutischen Prüfung
Juni 1978	:	Zweiter Teil der Pharmazeutischen Prüfung
Juli 1978	:	Praktikum in der Enger-Apotheke, Kempen/Ndrh.
Jan. 1979	:	Praktikum am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf
Juli 1979	:	Dritter Teil der Pharmazeutischen Prüfung
Aug. 1979	:	Erteilung der Approbation als Apotheker
Aug. 1979	:	Beginn der Promotion, während dieser Zeit Tätigkeit als wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606